Tomo V

Pediatría

Autores cubanos



Editorial Ciencias Médicas

Tomo V

Pediatría

Tomo V

Pediatría

AUTORES CUBANOS

ecimed
EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

La Habana, 2010

Catalogación Editorial Ciencias Médicas

Pediatría / Colectivo de autores; Eds científicos Ernesto de la Torre
Montejo y Eduardo José Pelayo González Posada. La Hababa:
Editorial Ciencias Médicas, 2009.
5 t. (2240 p.): il., tab.
-
-
Incluye tabla de contenido general.
Incluye tabla de contenido del t. 5.
Bibliografía al final de cada capítulo.

WS 100

1. PEDIATRÍA
2. GASTROENTEROLOGÍA
3. ONCOLOGÍA MÉDICA
4. NEFROLOGÍA
5. UROLOGÍA

Edición: Marta Trigo Marabotto
Diseño, ilustraciones y emplane: DI. José Manuel Oubiña González

© Colectivo de autores, 2010

© Sobre la presente edición:
Editorial Ciencias Médicas, 2010

ISBN 978-959-212-570-4

Editorial Ciencias Médicas
Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Calle 23 No. 117 e/ N y O, Edificio Soto, El Vedado,
Ciudad de La Habana, CP 10400, Cuba.
Teléfono: (537) 832-5338/ (537) 838 3375
ecimed@infomed.sld.cu

Editores científicos

Dr. Ernesto de la Torre Montejo
Doctor en Ciencias
Especialista de II Grado en Hematología
Profesor Titular y Consultante de Pediatría
Profesor de Mérito

Dr. Eduardo José Pelayo González-Posada
Especialista de II Grado en Pediatría
Profesor Titular y Consultante de Pediatría
Profesor de Mérito

AUTORES

PARTE XIX. Gastroenterología

Carlos Castañeda Guillot
Investigador Titular
Profesor Auxiliar de Gastroenterología
Especialista de II Grado en Gastroenterología

Trini Fragoso Arbelo
Investigador Titular
Master en enfermedades infecciosas
Profesor Consultante de Pediatría
Especialista de II Grado en Gastroenterología

Eduardo Sagaró González
Investigador Auxiliar
Profesor Auxiliar de Pediatría
Especialista de II Grado en Gastroenterología

Félix Álvarez Rodríguez
Profesor Auxiliar de Pediatría
Especialista de II Grado en Pediatría

Tamara Díaz Lorenzo
Investigador Auxiliar
Investigador Agregado
Profesor Auxiliar
Master en Nutrición
Especialista de I Grado en Pediatría
Especialista de II Grado en Nutrición

María del Pilar Escobar Capote
Profesor Asistente de Gastroenterología
Especialista de I Grado en Gastroenterología

Elsa García Bacallao
Profesor Asistente de Gastroenterología
Especialista de II Grado en Gastroenterología

Wladimiro Francisco García Pérez
Profesor Auxiliar de Pediatría
Especialista de II Grado en Pediatría
Especialista de II Grado en Gastroenterología

Luis Martínez Cardet
Especialista de II Grado en Gastroenterología

Margarita Emilia Oduardo Franco
Especialista de I Grado en Gastroenterología

Larisa Pacheco Torres
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Especialista de I Grado en Pediatría.

Elvira Pérez Ramos
Investigador Agregado
Profesor Asistente de Pediatría
Especialista de II Grado en Gastroenterología

Regino Piñeiro Lamas
Doctor en Ciencias Médicas
Profesor Titular de Pediatría
Especialista de II Grado en Endocrinología.

César Silverio García
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Especialista de I Grado en Gastroenterología

María Elena Trujillo Toledo
Profesor Auxiliar de Pediatría
Especialista de II Grado en Gastroenterología

PARTE XX. Oncología

Martha Longchong Ramos
Doctora en Ciencias Médicas
Profesora Consultante
Especialista de II Grado en Oncología

Ricardo Cabanas Armada
Profesor Auxiliar
Especialista de I Grado en Pediatría
Especialista de II Grado en Oncología

Caridad Verdecia Cañizares
Profesora Instructora
Especialista de I Grado en Cirugía Pediátrica
Especialista de II Grado en Oncología

Regino Piñeiro Lamas
Doctor en Ciencias Médicas
Profesor Titular
Especialista de II Grado en Endocrinología

María Caridad González Carrasco
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Especialista de I Grado en Pediatría

PARTE XXI. Nefrología

Santiago Valdés Martín
Doctor en Ciencias
Profesor Titular
Profesor Consultante
Profesor de Mérito
Especialista de II Grado en Pediatría

José C. Florín Yrabién
Profesor Auxiliar
Especialista de I Grado en Nefrología
Especialista de II Grado en Pediatría

Sandalio Durán Álvarez
Profesor Titular
Profesor Consultante
Especialista de II Grado en Pediatría

Clara Zayda Álvarez Arias
Profesora Auxiliar
Especialista de II Grado en Pediatría

Olga Noemí Levy
Instructor
Especialista de I Grado en Nefrología

Nancy Cazorla Artiles
Instructor
Especialista de I Grado en Pediatría

Greta Seoane Iglesias
Especialista de I Grado en Nefrología

Lourdes Pérez Clemente
Especialista de I Grado en Pediatría
Diplomada en Nefrología Pediátrica

Yardelis Pérez del Campo
Especialista de I Grado en Nefrología
Diplomada en Nefrología Pediátrica

Mercedes Morell Contreras
Especialista de I Grado en Pediatría
Diplomada en Nefrología Pediátrica

Emilio Cordiés Jackson
Asistente
Especialista de II Grado en Urología

Diana P. Durán Casal
Asistente
Especialista de I Grado en Pediatría
Diplomada en Nefrología Pediátrica

Neyda Cendan Amondo
Instructor
Especialista de I Grado en Neonatología
Diplomada en Nefrología Pediátrica

Yamilia Díaz Calderín
Especialista de I Grado en Pediatría
Diplomada en Nefrología Pediátrica y en Terapia Intensiva Pediátrica

Ana Guillén Dosal
Instructor
Especialista de I Grado en Pediatría
Diplomada en Nefrología Pediátrica

Mario Valdés Mesa
Asistente
Especialista de I Grado en Pediatría

Nery G. Campañá Cobas
Especialista de II Grado en Nefrología
Especialista de I Grado en Pediatría
Master en Atención Integral al Niño

Ma. Caridad Duarte Pérez

Profesora Auxiliar
Especialista de II Grado en Pediatría
Master en Atención Integral al Niño

PARTE XXII . Urología

Martha Rodríguez Pérez

Master en Atención Integral al Niño
Profesor Auxiliar
Especialista de I Grado en Urología

Fidel A. Presmanes Fernández †

Doctor de Mérito
Doctor en Ciencia Médicas
Profesor Consultante

PRÓLOGO

La pediatría cubana, tiene una rica y larga historia. A mediado del siglo XIX, con la apertura de la Cátedra de Obstetricia y Enfermedades Infantiles, del Sexo y Sifilítica, en la Universidad de La Habana, se inició la enseñanza en la atención médica a la madre y el niño. A comienzo del siglo XX se crearon los servicios de niños de los hospitales "Nuestra Señora de las Mercedes" y "Calixto García", base docente y asistencial en la que se formaron nuestros primeros pediatras.

En la primera mitad del siglo XX varios alcanzaron notoriedad en distintas ramas de su especialidad y en 1953 se realizó en La Habana el VII Congreso Internacional de Pediatría.

Pero el cuadro de salud de la mayor parte de nuestros niños, como el de la población en general, estaba bien lejos de ser óptimo: más de la mitad de los médicos ejercían en la capital del país, los servicios médicos en las áreas rurales eran bien precarios y se practicaba una medicina esencialmente curativa y de carácter privado. Ni la atención médica ni los medicamentos estaban al alcance de una gran parte de la población.

A partir de 1959, con el triunfo de la Revolución han habido cambios radicales, económicos, políticos y sociales. El pueblo con el liderazgo de Fidel Castro se unió para construir una nueva sociedad, justa, culta y sana.

Se organizó un sistema de salud pública que tuvo entre sus principios esenciales ser accesible desde todo punto de vista, se estableció el servicio médico social rural y se dio especial importancia a la prevención y educación sanitaria. Se modificaron los planes y programas de estudios y se extendieron las facultades de medicina progresivamente a todas las provincias. Se instituyó un sistema de estudios de posgrado (residencias) en todas las especialidades médicas para así dar respuesta a la demanda de especialistas del sistema en desarrollo.

Los pediatras cubanos han desempeñado con éxito un trabajo destacado en todo este esfuerzo: han aprovechado la experiencia precedente e incorporado, con las adecuaciones pertinentes, los avances científicos más recientes, han agregado la promoción y la prevención a la práctica médica cotidiana con una concepción social, humanista, sin distingos de índole alguno y han ofrecido sus conocimientos y experiencia a todo el que lo necesite, sea en Cuba o en cualquier parte del mundo donde se soliciten sus servicios.

Esta Pediatría de autores cubanos recoge la experiencia de profesores con años de trabajo y estudio en los distintos campos de la especialidad. Tiene su antecedente en textos publicados desde 1994 cuyos capítulos han sido revisados y actualizados y a los que se han agregado nuevos temas hasta abarcar toda la pediatría.

En este período de trabajo hemos perdido a cinco queridos profesores que fueron entusiastas iniciadores de este empeño: Liane Borbolla Vacher, Manuel Amador García, Luis Córdova Vargas, Eladio Blanco Rabasa y Raúl Riverón Corteguera. A ellos los recordamos y los sentimos presentes.

Expresamos nuestro agradecimiento a la Editorial Ciencias Médicas que con la tenacidad y conocimientos de sus trabajadores ha hecho posible que se concluya este texto.

Esperamos que estudiantes, residentes, especialistas en pediatría y todo profesional de la medicina que desee obtener información sobre el cuidado del niño sano, la prevención de enfermedades y la adecuada atención al niño enfermo, encuentre en estas páginas ayuda y guía para su proceder profesional. Apreciaremos las sugerencias y críticas que sin duda, ayudarán a los autores a perfeccionar una futura edición.

Contenido General

Práctica pediátrica en Cuba
Crecimiento y desarrollo
Salud mental
Promoción, prevención y accidentes
Alimentación y nutrición
Genética Médica
Neonatología
Diarreas agudas y persistentes
Agua y electrólitos
Terapia intensiva
Inmunodeficiencias
Enfermedades infecciosas
Enfermedades alérgicas
Aparato respiratorio
Cardiología
Hematología
Neurología
Oncología
Reumatología
Gastroenterología
Nefrología
Urología
Ginecología infantojuvenil
Enfermedades metabólicas
Endocrinología
Oftalmología
Otorrinolaringología
Dermatología
Ortopedia
Enfermedades quirúrgicas
Enfermedades no clasificadas.
Adolescencia
Medicamentos

Contenido

Parte XIX

*G*astroenterología/ 1697

Capítulo 117. Anatomía y Fisiología digestiva/ 1697

Anatomía y Fisiología del esófago/ 1697
Embriogénesis del esófago/ 1697
Anatomía del esófago/ 1697
Funciones del esófago/ 1697
Mecanismos de la deglución/ 1698
Anatomía y Fisiología del estómago/ 1698
Embriología gástrica/ 1698
Anatomía descriptiva/ 1698
Organización histológica/ 1698
Irrigación/ 1699
Inervación/ 1699
Fisiología de la motilidad y el vaciamiento gástricos/ 1699
Regulación de la motilidad gastroduodenal/ 1700
Mecanismos de la secreción gástrica/ 1700
Regulación de la secreción gástrica/ 1700
Otras secreciones gástricas/ 1701
Barrera mucosa gástrica/ 1701
Anatomía y Fisiología de intestino delgado y grueso/ 1702
Embriología de intestino delgado y de colon/ 1702
Histogénesis/ 1702
Fisiología del intestino delgado/ 1702
Fisiología del intestino grueso/ 1705
Anatomía y Fisiología del hígado y las vías biliares/ 1708
Anatomía del hígado y las vías biliares/ 1708
Funciones fisiológicas del hígado/ 1709
Fisiología de la secreción biliar/ 1712
Circulación enterohepática de las sales biliares/ 1713
Las sales biliares y sus funciones/ 1713
Bibliográfia/ 1713

Capítulo 118. Esófago/ 1714

Anomalías congénitas del esófago/ 1714
Atresia y fístulas esofágicas/ 1714
Estenosis congénita del esófago/ 1716
Compresión extrínseca del esófago/ 1716
Trastornos motores del esófago/ 1718
Recuento anatomofisiológico/ 1718
Trastornos motores del esófago/ 1719
Acalasia/ 1723
Reflujo gastroesofágico/ 1726
Esofagitis/ 1737
Esofagitis péptica/ 1737
Esófago de Barrett/ 1739
Esofagitis corrosiva/ 1741
Esofagitis infecciosa/ 1744
Hernia del hiato esofágico/ 1745
Perforación esofágica/ 1747
Várices esofágicas/ 1748
Bibliografía/ 1751

Capítulo 119. Estómago/ 1753

Estenosis pilórica hipertrófica/ 1753
Otras causas de obstrucción de la evacuación gástrica/ 1754
Enfermedad ácido-péptica/ 1755
Helicobacter pylori (Hp): Métodos diagnósticos/ 1759
Gastritis/ 1762
Gastritis infecciosas/ 1762
Gastritis medicamentosa por antiinflamatorios no esteroideos/ 1762
Gastritis eosinofílica/ 1763
Gastritis por estré/ 1763
Gastritis autoinmune/ 1763
Gastritis hipertrófica (enfermedad de Menetrier)/ 1763
Gastritis por Helicobacter pylori/ 1763
Bezoares/ 1763
Bibliografía/ 1766

Capítulo 120. Intestino delgado y colon/ 1767

Anomalías del desarrollo del intestino delgado/ 1767
Atresias y estenosis/ 1767
Síndrome de obstrucción duodenal/ 1767
Atresia y estenosis yeyuno-ileal. Íleo meconial/ 1768
Anomalías de la rotación intestinal/ 1769
Otras malformaciones congénitas/ 1769
Duplicaciones/ 1769
Divertículo de Meckel/ 1770
Malformaciones anorrectales/ 1770
Diarreas crónicas/ 1770
Concepto, patogenia y clasificación/ 1770
Diarrea crónica inespecífica o diarrea funcional/ 1774
Métodos auxiliares para el diagnóstico/ 1775
Enfermedad celíaca/ 1779
Malabsorción de carbohidratos/ 1787
Sobrecrecimiento bacteriano/ 1790

Esprue tropical/ 1792
Enteropatía perdedora de proteínas/ 1793
Alergia a las proteínas de la leche de vaca/ 1796
Alergia alimentaria gastrointestinal/ 1800
Trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios/ 1804
Deficiencia primaria en inmunoglobulinas/ 1807
Defectos selectivos congénitos de malabsorción/ 1809
Defectos en la absorción de aminoácidos/ 1812
Enfermedades inflamatorias del intestino/ 1815
Poliposis/ 1827
Bibliografía/ 1834

Capítulo 121. Hígado/ 1838
Marcadores bioquímicos en enfermedades hepáticas/ 1838
Colestasis del lactante/ 1840
Atresia biliar extrahepática/ 1843
Deficiencia de a1-antitripsina/ 1845
Colestasis intrahepáticas familiares/ 1845
Síndrome de Alagille/ 1846
Colestasis intrahepática familiar progresiva/ 1847
Errores innatos del metabolismo de los ácidos biliares/ 1847
Esteatosis hepática/ 1848
Generalidades/ 1848
Hígado graso no alcohólico en niños y adolescentes obesos/ 1850
Hepatitis/ 1851
Hepatitis crónica/ 1851
Hepatitis crónica viral/ 1857
Hepatitis autoinmune/ 1870
Enfermedad de Wilson/ 1873
Cirrosis hepática/ 1879
Hipertensión portal/ 1886
Trasplante hepático pediátrico/ 1893
Bibliografía/ 1895

Capítulo 122. Vesícula y vías biliares/ 1898
Enfermedades del árbol biliar/ 1898
Colestasis/ 1899
Atresia biliar extrahepática/ 1900
Quistes del colédoco/ 1902
Enfermedad de Caroli (dilatación de las vías biliares intrahepáticas)/ 1903
Litiasis de la vesícula biliar/ 1904
Colangitis/ 1905
Bibliografía/ 1906

Capítulo 123. Páncreas/ 1906
Pancreatopatías de la infancia*/ 1906
Recuento anatomofisiológico/ 1906
Afecciones pancreáticas en la infancia/ 1907
Valoración diagnóstica de las enfermedades pancreáticas/ 1907
Principales entidades nosológicas/ 1908
Manifestaciones digestivas de la fibrosis quística/ 1909
Bibliografia/ 1920

Capítulo 124. Miscelánea/ 1920
Vómitos/ 1920
Cuerpos extraños en el aparato digestivo/ 1925
Hemorragia digestiva/ 1928
Dolor abdominal crónico / 1935
Constipación/ 1939
Trastornos funcionales gastrointestinales/ 1944
Bibliografía/ 1954

Capítulo 125. Procedimientos endoscópicos/ 1956
Laparoscopia y biopsia hepática/ 1956
Endoscopia digestiva superior / 1964
Bibliografía/ 1980



***O*ncología/ 1983**

Capítulo 126. Introducción/ 1983
Epidemiología del cáncer infantil/ 1983
Bibliografía/ 1986

Capítulo 127. Tumores del sistema nervioso central/ 1986
Meduloblastoma/ 1988
Gliomas de alto grado/ 1989
Tumores del tallo cerebral/ 1990
Gliomas de bajo grado/ 1991
Gliomas de las vías ópticas/ 1991
Ependimomas/ 1991
Tumores de la región pineal/ 1992
Bibliografía/ 1992

Capítulo 128. Linfomas/ 1992
Linfoma no Hodgkin/ 1992
Linfoma de Hodgkin/ 1997
Bibliografía/ 2000

Capítulo 129. Tumores sólidos extracraneales/ 2000
Neuroblastoma/ 2000
Nefroblastoma (tumor de Wilms)/ 2003
Retinoblastoma/ 2007
Tumores hepáticos malignos en niños y adolescentes/ 2013
Hepatoblastoma/ 2013
Carcinoma hepatocelular/ 2016
Rabdomiosarcoma/ 2017
Osteosarcoma/ 2021
Sarcoma de Ewing/ 2024
Bibliografía/ 2028

Capítulo 130. Cáncer del tiroides en niños y adolescentes/ 2030
Bibliografía/ 2035

Capítulo 131. Tumores gonadales/ 2035
Tumores de ovario/ 2035
Tumores de testículo/ 2045
Bibliografía/ 2049

Capítulo 132. Tumores poco frecuentes en la etapa infanto-juvenil/ 2050
Cáncer de la región orofaríngea/ 2050
Carcinoma nasofaríngeo/ 2050
Ameloblastoma/adamantinoma/ 2050
Tumores de las glándulas salivares/ 2051
Cáncer de laringe/ 2051

Carcinoma broncógeno/ 2051
Carcinoma de las vías respiratorias con t (15; 19)/2051
Blastoma pleuropulmonar/ 2051
Timoma/ 2051
Mesotelioma/ 2051
Cáncer de estómago/ 2051
Cáncer de la piel/ 2052
Cánceres sin primitivo conocido (CSP)/ 2052
Bibliografía/ 2052



*N*efrología/ 2053

Capítulo 133. Morfología/ 2053
Embriología/ 2053
Morfogénesis de las capas germinales/ 2053
Nefrogénesis/ 2053
Histología/ 2054
Nefronas del riñón humano: sus partes/ 2054
Anatomía/ 2055
Riñones y vías excretoras altas/ 2055
Fisiología renal/ 2056
Riñón/ 2056
Bibliografía/ 2062

Capítulo 134. Maduración de la función renal/ 2062
Aspectos del desarrollo de las funciones renales/ 2063
Resumen/ 2070
Bibliografía/ 2070

Capítulo 135. Semiología/ 2071
Síntomas y signos/ 2071
Hematuria/ 2072
Proteinuria/ 2072
Edema/ 2072
Oligoanuria/ 2072
Poliuria/ 2073
Trastornos de la micción/ 2073
Dolor lumbar/ 2073
Hipertensión arterial/ 2073
Síndromes renales/ 2074
Bibliografía/ 2074

Capítulo 136. Infección del tracto urinario/ 2075
Vías de infección/ 2076
Factores bacterianos/ 2076
Factores del huésped/ 2076
Factores de riesgo/ 2077
Bibliografía/ 2081

Capítulo 137. Hipercalciuria idiopática/ 2082
Mecanismos patogénicos/ 2083
Hipercalciuria secundaria/ 2084
Pérdida de la masa ósea/ 2084
Bibliografía/ 2086

Capítulo 138. Enfermedades quísticas renales/ 2086
Clasificación de las enfermedades renales quísticas/ 2086
Enfermedad renal poliquística/ 2087
Bibliografía/ 2093

Capítulo 139. Enfermedades glomerulares/ 2093
Clasificación/ 2093
Glomerulopatías primarias/ 2096
Glomerulonefritis aguda posestreptocócica/ 2096
Síndrome nefrótico/ 2103
Glomerulonefritis membranoproliferativa/ 2115
Glomerulopatía membranosa/ 2118
Glomerulonefritis rápidamente progresiva/ 2122
Glomerulopatías secundarias/ 2125
Nefropatía de Schönlein-Henoch/ 2125
Nefropatía por depósitos de IgA/ 2128
Lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica/ 2132
Nefritis lúpica/ 2134
Nefropatía diabética/ 2138
El riñón en la anemia de células falciformes/ 2142
Síndrome hemolítico urémico/ 2144
Bibliografía/ 2149

Capítulo 140. Nefritis tubulointersticial/ 2156
Nefritis tubulointersticial aguda/ 2156
Nefritis tubulointersticial crónica/ 2157
NTI aguda asociada a infecciones/ 2158
NTI aguda por fármacos/ 2158
Bibliografía/ 2159

Capítulo 141. Enfermedades hereditarias/ 2159
Síndrome de Alport/ 2159
Nefropatía por membrana fina/ 2162
Bibliografía/ 2162

Capítulo 142. Enfermedades tubulares/ 2163
Hiperaminoacidurias/ 2163
Acidosis tubular renal/ 2164
Tubulopatías proximales complejas/ 2169
Síndrome de Fanconi/ 2170
Cistinosis/ 2171
Trastornos tubulares aislados/ 2173
Diabetes insípida nefrogénica/ 2173
Trastornos en la regulación de electrólitos/ 2175
Síndrome de Bartter/ 2175
Síndrome de Gitelman/ 2176
Raquitismo renal/ 2176
Bibliografía/ 2177

Capítulo 143. Hipertensión arterial/ 2178
El gasto cardíaco y las resistencias periféricas/ 2179
Sistema renina-angiotensina/ 2179
Sistema nervioso autónomo/ 2180
Disfunción endotelial/ 2180
Sustancias vasoactivas/ 2180
Hipercoagulabilidad/ 2180
Sensibilidad a la insulina/ 2180
Factores genéticos / 2180
Influencia intrauterina/ 2180
Hipertensión renovascular/ 2182
Bibliografía/ 2185

Capítulo 144. Insuficiencia renal/ 2185

Insuficiencia renal aguda/ 2185
Enfermedad renal crónica/ 2191
Bibliográficas/ 2200

Capítulo 145. Diálisis y trasplante/ 2201

Tratamiento dialítico en pediatría/ 2201
Trasplante renal pediátrico/ 2204
Bases inmunológicas/ 2205
Grupos sanguíneos ABO/ 2205
Antígenos de histocompatibilidad mayor HLA/ 2205
Pruebas de compatibilidad/ 2205
Respuesta inmunológica al injerto/ 2206
Preparación del trasplante/ 2206
Selección y problemas del receptor/ 2206
Técnica quirúrgica/ 2207
Inmunosupresión/ 2207
Complicaciones/ 2209
Bibliografía/ 2211

Parte XXII

*U*rología/ 2213

Capítulo 146. Malformaciones urogenitales/ 2213

Malformaciones del tracto urinario superior/ 2213
Agenesia renal/ 2213
Hipoplasia renal/ 2213
Enfermedad renal poliquística/ 2214
Displasia renal multiquística/ 2215
Quiste renal simple/ 2216
Ectopia renal/ 2216
Fusión renal: riñón en herradura/ 2217
Hidronefrosis congénita/ 2217
Duplicidad ureteral/ 2219
Ureterocele/ 2220
Uréter ectópico extravesical/ 2220
Megauréter obstructivo primario/ 2220
Reflujo vesico-ureteral / 2222
Malformaciones del tracto urinario inferior/ 2226
Extrofia vesical/ 2226
Epispadias/ 2227
Hipospadias/ 2227
Válvulas de la uretra posterior/ 2228
Malformaciones de los genitales externos masculinos/ 2229
Prepucio normal/ 2229
Fimosis congénita/ 2229
Criptorquidia/ 2230
Testículo migratorio o retráctil/ 2232
Testículo ectópico/ 2232
Torsión del cordón espermático/ 2232
Torsión de apéndices testiculares/ 2233
Hidrocele congénito/ 2233
Varicocele/ 2234
Otras entidades/ 2234
Infecciones urinarias en el niño/ 2234
Enuresis/ 2237
Bibliografía/ 2239

Capítulo 117

Anatomía y Fisiología digestiva

Wladimiro F. García Pérez, Elsa García Bacallao

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL ESÓFAGO

Embriogénesis del esófago

Aún antes que el embrión comience a tomar forma, la formación de un sistema digestivo se inicia con el establecimiento de una capa endodérmica dentro de la blástula esférica. Muy temprano en el desarrollo, adquiere una pared de doble capa conocida como esplacnopleura, la capa interna o endodermo dará origen al revestimiento epitelial digestivo incluyendo el esófago. La capa asociada mesodérmica se diferenciará en el tejido muscular y el tejido conectivo del intestino.

Entre la 3ra. y la 6ta. semana de vida embrionaria, se define el intestino anterior de los aparatos cardiovascular y respiratorio. El intestino anterior nace del revestimiento endodérmico de la parte anterior del canal alimentario primitivo, que incluye no solo al esófago sino también al estómago, la porción del duodeno, anterior a la desembocadura de las vías biliopancreáticas, el hígado y el páncreas.

Anatomía del esófago

Al nacimiento, la longitud del esófago es de 8 a 10 cm, dobla su longitud a los 2 a 3 años de vida y alcanza 25 cm en la pubertad. Posee 2 capas de tejido muscular, la interna o circular y la externa o longitudinal. En el primer tercio superior la musculatura es de tipo estriado, mientras que en los dos tercios inferiores es muscular liso. Las fibras musculares se encuentran separadas del epitelio de revestimiento por una capa de tejido conectivo que posee, a su vez, una fina capa de músculo liso o *muscularis mucosae*. La mucosa esofágica es un epitelio escamoso estratificado no queratinizado. De arriba abajo, el esófago recibe sangre de la arteria tiroidea inferior, ramas esofágicas de la aorta torácica y de las arterias frénica inferior y gástrica izquierda. El drenaje venoso y linfático sigue a las arterias. Las paredes del esófago reciben tanto inervación simpática como parasimpática de los plexos mientérico y submucoso e incluso es inervado por neuronas somáticas motoras cuyas fibras eferentes discurren en los nervios vagos.

Anatómica y funcionalmente, el esófago se divide en esfínter esofágico superior (EES), cuerpo esofágico y esfínter esofágico inferior (EEI). El EES es una zona de elevada presión intraluminal de 2 a 4 cm de longitud, situada entre la faringe y el cuerpo esofágico, formado por musculatura estriada y lo componen los músculos cricofaríngeo y constrictor inferior de la faringe. El EEI se caracteriza por ser una zona de elevada presión intraluminal de 1 a 3 cm en la unión esofagogástrica; su presión basal es 15 a 25 mm Hg superior a la presión intragástrica variando con los movimientos respiratorios (punto de inversión respiratorio).

Funciones del esófago

La principal función del órgano es trasladar o deglutir los alimentos ingeridos al estómago, y su extremo distal, el EEI, es responsable de prevenir, en una manera retrógrada gastroesofágica, el reflujo de aquellos comestibles ingeridos. La fuerza mecánica primaria responsable para el movimiento de los alimentos a través del esófago proviene de la capa externa muscular. Se ha observado movimientos deglutorios incoordinados hacia la 20ª. semana de la gestación y aparentemente la maduración deglutoria se alcanza hacia las semanas 33 a 34 de la gestación.

Mecanismos de la deglución

La deglución se divide en 3 estadios: oral, faríngeo y esofágico. La fase oral es de carácter voluntario. Una vez que el alimento está en la faringe, el proceso de la deglución deja de ser voluntario y se convierte en reflejo con un centro de control neurológico situado en el tronco cerebral. El proceso comienza por la brusca elevación de la base de la lengua, que empuja el bolo alimenticio hacia la faringe posterior produciéndose, simultáneamente, un desplazamiento hacia delante y arriba de la laringe, que ocluye la glotis por la epiglotis, mientras la nasofaringe queda cerrada por la úvula y el velo del paladar. El EES se relaja y los músculos constrictores de la faringe cooperan en la propulsión al cuerpo esofágico del bolo ingerido donde, las ondas peristálticas musculares primarias lo arrastran a la cavidad gástrica. En ocasiones, se producen contracciones que no se acompañan de fase orofaríngea denominadas ondas secundarias cuya labor fundamental es vaciar el esófago de alimentos retenidos. Las contracciones de pequeña amplitud, simultáneas, no peristálticas, que pueden aparecer espontáneamente, reciben el nombre de ondas terciarias.

Anatomía y Fisiología del estómago

Embriología gástrica

El estómago se desarrolla de una dilatación fusiforme del intestino primitivo anterior que aparece hacia la 4ª. semana de edad gestacional. La superficie dorsal de dicha dilatación crece más rápido que la anterior dando origen a las curvaturas mayor y menor respectivamente. Hacia la semana 6ta. rota 90º en sentido del reloj y desciende a su posición anatómica infradiafragmática hacia la 7ta. semana.

Los mioblastos, que darán origen a la capa circular de músculo liso, se detectan a las 8a. a 9a. semanas de la gestación, la cual se desarrolla caudalmente antes de los 3 meses y medio en el fondo y el cuerpo gástricos y hacia el 5to. mes en el antro y el píloro. La capa muscular longitudinal externa aparece simultáneamente en todo el estómago hacia las semanas 11na. a 12a. La pared gástrica está plenamente desarrollada hacia el 7mo mes de embarazo. La *muscularis mucosae* se diferencia, primero en el cardias hacia la 10ma. semana y se extiende al resto entre la 17a. y la 18a. semanas.

El endodermo embrionario es responsable del origen del epitelio y las glándulas del estómago. Las células mucosas de las glándulas producen moco hacia la 6ta. semana. Las células parietales y enteroendocrinas son identificadas a la 10ma.. semana. Durante la semana 12na. las células principales se identifican por la abundancia del ARN y los gránulos de zimógeno. Al final del primer trimestre la actividad enzimática ha alcanzado un desarrollo pleno.

Anatomía descriptiva

El estómago, localizado en el abdomen superior, por su distensibilidad, tamaño y posición, varía grandemente en postura y capacidad (de 30 mL al nacimiento a 1 500 mL en el adulto). Se divide arbitrariamente en: cardias, fondo, cuerpo, antro y píloro. El borde derecho se llama curvatura menor, y el opuesto, curvatura mayor, donde se encuentra la cisura angular. El ligamento gastrohepático y los ligamentos gastroesplénico y gastrocólico fijan el estómago al hígado, hilio esplénico y colon transverso respectivamente. El estómago está casi completamente cubierto por una serosa monocapa, que forma el peritoneo y se continúa con los omentos mayor y menor.

Organización histológica

El estómago está constituido por 4 capas concéntricas: mucosa, submucosa, muscular y serosa. Vista la mucosa a mayor aumento, se observan depresiones o criptas, donde vacían sus secreciones las glándulas gástricas. El epitelio es de tipo columnar simple. La secreción mucosa forma sobre la superficie epitelial una capa de moco, gruesa, viscosa y adherente, rica en bicarbonato, que la protege contra abrasiones ácidas y proteolíticas. El epitelio de revestimiento no tiene función absortiva, aunque pequeñas cantidades de agua, sales y drogas solubles en lípidos, pueden ser absorbidas.

Histológicamente existen glándulas: cardiales, fúndicas y antropilóricas. Las glándulas gástricas secretan cerca de 2 L al día. Además de agua y electrólitos, la secreción contiene pepsinógeno, ácido clorhídrico, moco y factor intrínseco, así como cantidades pequeñas de lipasa y amilasa gástricas y una gelatinasa. Además, la hormona gastrina y otras secreciones semejantes, son producidas por las células enteroendocrinas del epitelio gástrico.

Las glándulas cardiales, de aspecto tubular, rodean la unión esofagogástrica; están compuestas por células secretoras de moco con escasas células enteroendocrinas. Su secreción contribuye a la protección del epitelio esofágico contra el reflujo acidogástrico.

Las glándulas fúndicas u oxínticas se extienden desde la parte inferior de las criptas hasta la muscularis mucosae. Cada glándula está formada estructuralmente por el istmo, el cuello y la base. Las células que constituyen las glándulas oxínticas son al menos de 4 tipos: células mucosas del istmo y el cuello, células principales o pépticas, células parietales u oxínticas y células enteroendocrinas.

Las glándulas pilóricas, de aspecto tubular y tortuoso, se localizan en el antro. Células mucosas ocupan la mayor parte de las glándulas.

Las células principales o pépticas se encuentran revistiendo primordialmente el tercio inferior de las glándulas fúndicas. Las células pépticas segregan pepsina, en forma de pepsinógeno y una débil lipasa.

Las células parietales u oxínticas se encuentran fundamentalmente en el istmo y el cuello de las glándulas fúndicas. La característica morfológica más destacada es un sistema de canalículos que comunican con la luz glandular. Además de ácido clorhídrico, las células parietales son responsables de la secreción del factor intrínseco.

Las células enteroendocrinas pueden encontrarse a cualquier nivel de las glándulas gástricas. Son células pequeñas que descansan en la lámina propia basal; no siempre alcanzan la luz glandular. Secretan aminas biológicamente activas, conformando parte del sistema neuroendocrino difuso o sistema de células endocrinas gastroentero-pancreáticas. Estas células provienen de la célula progenitora del tubo digestivo.

Las células de la superficie mucosa son renovadas aproximadamente de 3 a 5 días como lo demuestra la alta actividad mitótica en lo profundo de las criptas y la región del istmo y el cuello glandular. Las células parietales tienen una vida media relativamente larga, de 2 meses a 1 año; son reemplazadas por células progenitoras del istmo y el cuello que migran a lo profundo glandular.

Otros componentes celulares son constituyentes del sistema inmune, principalmente linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y algunos eosinófilos.

Irrigación

El estómago obtiene su irrigación sanguínea del eje celíaco que se origina en la aorta hacia la 12ª. vértebra torácica. El drenaje venoso generalmente acompaña a las arterias del órgano. El drenaje final se realiza a través de la vena esplénica o la vena mesentérica superior.

El drenaje linfático del estómago sigue principalmente los vasos sanguíneos y se continúa con los linfáticos del esófago y del duodeno.

Inervación

La inervación intrínseca está compuesta por la red formada sobre todo por los plexos mientérico de Auerbach y submucoso de Meissner.

Fisiología de la motilidad y el vaciamiento gástricos

A grandes rasgos, las funciones gástricas son:

- Mantener una barrera antimicrobiana ácida que proteja al tubo digestivo: barrera mucosa gástrica.
- Recepción, mezcla y vaciamiento del producto de la digestión gástrica: quimo.
- Originar señales de hambre y saciedad.
- Producir y liberar hormonas.

Período interdigestivo

La motilidad gástrica en ayunas depende de un ciclo motor denominado complejo motor migratorio (CMM) con una duración de 84 a 112 min. La función principal del CMM consiste en el barrido periódico de las secreciones y detritos celulares existentes en el estómago interdigestivo. Los CMM se originan en los plexos nerviosos intrínsecos mientras el sistema nervioso autónomo extrínseco parece tener un papel modulador.

Período digestivo

En el período digestivo, el fundus y el cuerpo gástrico funcionan como un reservorio, adecuándose a la comida que reciben, relajación receptiva/adaptativa; mientras el antro, con sus potentes y rítmicas contracciones, tritura los sólidos y los vacía al duodeno. Cuando el estómago está lleno, se producen ondas de mezcla causadas por el ritmo eléctrico básico (BER) de la musculatura longitudinal de la pared, que se mueven hacia el antro. A medida que las ondas progresan suelen intensificarse, formando anillos constrictores de gran potencia que fuerzan el contenido antral hacia el píloro, el cual se cierra antes de la llegada de la onda peristáltica; se produce así la retropulsión del alimento hacia el estómago proximal, movimiento de propulsión-retropulsión, que se repite hasta que los sólidos son triturados a una pasta, el quimo, cuyas partículas son menores de 2 mm de diámetro. Finalmente, el antro evacua el contenido al duodeno. Para brindar un tiempo digestivo adecuado a la acción enzimática, los alimentos sólidos necesitan permanecer 2 a 4h en el proceso descrito.

Vaciamiento gástrico

La regulación del vaciamiento se realiza por señales gástricas de estímulo como la distensión y la

secreción de gastrina en el antro, aumentando ambas la fuerza de la bomba pilórica o señales intestinales inhibitorias como la distensión duodenal, los irritantes en el quimo, la osmolaridad, la acidez duodenal (pH<3,5) y el exceso de grasa, entre otros.

La velocidad de vaciamiento depende de las características de los alimentos; es más lenta cuanto mayor sea el volumen, el contenido graso, la osmolaridad o la acidez. El vaciamiento de los líquidos, a lo largo de la curvatura menor, depende de la presión generada por el fondo y el cuerpo y no requiere peristalsis antral.

El píloro, por un lado, participa en la trituración de los sólidos, y por otro, se comporta como un filtro al permitir el paso de líquidos y partículas menores de 2 mm. La musculatura pilórica es 50 a 100 % mayor que la antral y se mantiene tónicamente contraída durante casi todo el tiempo: esfínter pilórico. El píloro suele permanecer entreabierto en la fase interdigestiva, permitiendo el paso de agua y otros líquidos.

Regulación de la motilidad gastroduodenal

La motilidad gastroduodenal está regulada por un complejo mecanismo. El sistema nervioso intestinal, compuesto por los plexos mientérico y submucoso, funciona como un verdadero cerebro motor, merced a su integración con los sistemas neuroendocrinos. La regulación hormonal depende del hipotálamo, que secreta endorfinas; de la médula suprarrenal, productora de catecolaminas y del sistema neuroendocrino difuso, secretor de motilina, neurotensina, colecistoquinina y otros polipéptidos con acción motora.

Mecanismos de la secreción gástrica

Secreción de ácido clorhídrico: El ClH es secretado por las células parietales de las glándulas oxínticas, a pH 0,8 con una $[H^+]$ unos tres millones de veces mayor que la sangre arterial. El ácido gástrico colabora en el proceso digestivo activando el pepsinógeno a pepsina a pH<3,5. Es posible que la función más importante del ácido sea la de actuar como barrera biológica contra bacterias y otros patógenos y así evitar la contaminación del aparato digestivo alto. La secreción de ácido requiere de la producción de H^+ y su transporte a la luz glandular.

Mecanismo de activación de la célula parietal: En la célula parietal existen al menos 3 tipos de receptores cuya estimulación por acetilcolina, gastrina o histamina, provoca la secreción de H^+. La acetilcolina, liberada por neuronas parasimpáticas posganglionares, además de estimular directamente la célula parietal, la sensibiliza frente a otros estímulos. La gastrina, producida por las células G de antro, píloro y duodeno alcanza los receptores de la célula parietal por vía hemática, actuando sobre la célula parietal directamente. La célula parietal dispone de receptores H_2 que son estimulados por la histamina procedente de células cromafines, mastocitos o neuronas histaminérgicas.

Cualquiera que sea la naturaleza del estímulo, la célula parietal responde en pocos minutos con una transformación morfológica, pasando de un estado de reposo, no secretor, a la forma activada. La activación supone la coalescencia de las vesículas, la aparición de los canalículos con microvellocidades y la entrada de ClK en los canalículos, dilatando su luz, como consecuencia del efecto osmótico. Finalmente, en el proceso metabólico, la bomba de protones secreta H^+.

Existen evidencias que sustancias endógenas desempeñan un papel inhibitorio de la secreción ácida. Estas sustancias incluyen prostaglandinas, secretina y somatostatina.

Regulación de la secreción gástrica

Los estímulos que activan los mecanismos secretorios pueden ser de naturaleza nerviosa o humoral y tener su origen en el SNC, el estómago o en el intestino. De acuerdo con la teoría clásica, la secreción gástrica suele dividirse en 3 fases: cefálica, gástrica e intestinal. En ayunas y ausencia de todo estímulo, existe un estado secretorio gástrico interdigestivo que depende de la actividad vagal y de los niveles plasmáticos de gastrina, denominado secreción ácida basal (BAO, basal acid output, por sus siglas en inglés), el cual alcanza sus valores más altos hacia la media noche y desciende por las primeras horas de la mañana.

Fase cefálica: Se desencadena por la vista, el olor, el gusto y el paso de los alimentos por la faringe; representa desde un tercio a la mitad del total secretorio. El factor estimulante más importante es el pensamiento acerca de la comida. La vía eferente es el nervio vago con una respuesta de secreción clorhidropéptica máxima a los 30 min y mantenida por 2 a 3h. El vago activa la secreción por: estimulación directa colinérgica de la membrana basolateral de la célula parietal; liberación de gastrina antral mediada por el péptido liberador de gastrina (GRP, gastrin releasing peptide, por sus siglas en inglés) y sensibilización de la célula a otros estímulos.

Fase gástrica: Esta fase es iniciada por la distensión, la calidad de la comida y la liberación de hormonas locales. La llegada de los alimentos provoca una secreción

copiosa y rica, en el orden del 40 al 50 % del total secretorio. Los hidrolizados peptídicos y los aminoácidos son potentes secretagogos. Este estímulo proteico se considera el más importante de la fase gástrica y produce liberación de gastrina por acción directa sobre la célula G y estímulo directo sobre la célula parietal. Cuando el pH disminuye de 2,0 se sigue de liberación de somatostatina, como inhibidor de las células G y la célula parietal, retroalimentación negativa.

Fase intestinal: Es iniciada cuando el quimo penetra al duodeno. Existen mecanismos intestinales estimuladores e inhibidores de la secreción ácida, si bien los últimos son predominantes. Al alcanzar el pH cifras menores de 3,5 la presencia de ácido en el bulbo origina una inhibición de la secreción ácida. Los factores que inhiben la secreción gástrica son: el reflejo enterogástrico, provocado por la distensión de la pared intestinal, las grasas, las soluciones hipoosmolares e hiperosmolares, la irritación mucosa por el ácido y los productos de degradación proteica, vía el sistema nervioso entérico-sistema nervioso autónomo y la liberación de hormonas intestinales (enterogastronas), entre ellas, la secretina y la colecistocinina.

Otras secreciones gástricas

Secreción y activación del pepsinógeno: Inicialmente la mucosa gástrica, por acción del ácido, secreta pepsinógeno que carece de actividad digestiva. Al contacto con el ClH, a pH<5, se activa para formar pepsina que retroalimenta la reacción. La pepsina, enzima encargada de la digestión proteica, con un pH óptimo entre 1,8 y 3,5 se inactiva progresivamente a pH>5.

Secreción de iones, bicarbonato y agua: Los principales iones secretados son: Na^+, K^+ y Cl^-. El sodio procede del componente celular no parietal de las glándulas oxínticas y pilóricas y su concentración es inversamente proporcional a la de los hidrogeniones. El potasio es de origen intracelular y sigue un comportamiento similar a la secreción de H^+. El cloro se secreta contra gradiente electroquímico desde las células parietales. Su transporte es más intenso que el de H^+, lo que crea una diferencia de potencial transmucoso, en el que la parte negativa corresponde a la luz gástrica. Otros elementos también secretados en cantidades menores son $Mg^{2}+$, $Ca^{2}+$ y fosfatos. La secreción de CO_3H^- se produce en la membrana apical de la célula mucosecretora, en intercambio con Cl^-. La secreción de bicarbonato en el fundus y el cuerpo es activa, mientras que en la mucosa antral, del 30 al 40 % de su secreción, se realiza por difusión pasiva a través de un epitelio más permeable. La acidificación del medio parece el principal activador de la secreción alcalina.

Secreción de moco gástrico: Consiste en un gel viscoso, elástico, adherente y transparente, que cubre toda la mucosa, compuesto por 95 % de H_2O y 5 % de glucoproteínas. La función principal del moco es servir de soporte a la secreción gástrica de bicarbonato y ofrecer un pH~7 en la capa de moco que recubre a la mucosa, que neutraliza los H^+ de la luz glandular (pH<3,2). Además, el moco luminal se mezcla con el jugo gástrico y contribuye a la lubricación de la pared. Una característica de estas glucoproteínas es ser antígeno de grupos sanguíneos ABO.

Factor intrínseco: Es una glucoproteína secretada por las células parietales de la mucosa gástrica, cuya misión es unirse a la vitamina B_{12} para facilitar su absorción en el íleon terminal. Su secreción es paralela a la del ácido.

Otras enzimas: En los jugos gástricos también se encuentran cantidades pequeñas de lipasa y amilasa gástricas y una gelatinasa. La amilasa tiene poca importancia cuantitativa en la digestión de los alimentos. La gelatinasa ayuda a licuar algunos de los proteoglicanos. La lipasa, realmente una tributinasa, hidroliza la tributina, una grasa de la mantequilla láctea.

Barrera mucosa gástrica

La evolución de los conocimientos ha demostrado que en la mucosa gástrica participan múltiples mecanismos defensivos, entre ellos: barrera epitelial, barrera de moco, flujo sanguíneo y prostaglandinas.

Barrera epitelial: La base anatómica para la barrera mucosa es la capa celular superficial, rica en fosfolípidos y responsable de la secreción de moco y bicarbonato y de las uniones compactas (tigh junctions) entre sus células que restringirían la permeabilidad a los hidrogeniones.

Barrera de moco: Tanto el moco como la secreción alcalina de las células mucosas epiteliales son insuficientes para impedir la retrodifusión de los H^+. *Hollander y Heatley* sugirieron que el moco actuaría de soporte para la secreción alcalina, de modo que el CO_3H^- se concentraría en el moco, en contacto con la superficie epitelial y mejoraría su rendimiento neutralizante.

Flujo sanguíneo: La microcirculación de la mucosa gástrica contribuye al funcionamiento de la barrera mucosa por 3 mecanismos:

- Los capilares aportan el bicarbonato o marea alcalina, que el epitelio mucoso necesita para su secreción y para amortiguar el H^+ que difunde.

- El flujo sanguíneo aporta el sustrato metabólico.
- Por último, la densa red de capilares fenestrados subepiteliales aclara con rapidez los H^+ y agentes tóxicos que difunden a la circulación sistémica.

Prostaglandinas: el efecto protector de las prostaglandinas sobre el estómago se ha denominado citoprotección. Aunque las prostaglandinas inhiben la secreción ácida a dosis farmacológicas, su acción fisiológica es la regulación de los mecanismos defensivos de la barrera; protegen la mucosa gástrica del efecto lesivo de sales biliares, álcalis, alcohol y de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Las prostaglandinas ejercen su citoprotección a través de los siguientes mecanismos:

- Estimulan la secreción de moco y bicarbonato y la síntesis de fosfolípidos de membrana.
- Favorecen los procesos de reepitelización.
- Modulan el flujo sanguíneo mucoso.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE INTESTINO DELGADO Y GRUESO

Embriología de intestino delgado y de colon

El tubo digestivo se integra a partir de: la lámina endodérmica que formará la mucosa; la hoja visceral del mesodermo, que dará lugar a la serosa o peritoneo visceral; y el mesénquima existente entre estas 2 hojas, que formará la submucosa, la capa muscular y la subserosa.

Entre la 4ta. y la 6ta. semana de la gestación, el intestino, de un simple tubo, comienza un rápido alargamiento más rotación, con el extremo craneal moviéndose a la derecha y el extremo caudal hacia la izquierda; más tarde se produce la herniación en el saco umbilical desde el futuro yeyuno hasta la flexura esplénica del colon transverso. La reentrada del intestino a la cavidad abdominal se produce hacia la 10ª. semana, tras completar el colon una rotación de 270º. Al nacimiento, el intestino delgado posee una longitud de 266 ± 56 cm. La longitud del colon del recién nacido es de ~45 cm.

Okamoto y Ueda han demostrado la migración craneofacial de neuroblastos en la pared intestinal, en la semana 7 en duodeno y en la 12ª. en el recto. La maduración neurológica se alcanza durante la infancia hacia los 5 años de edad.

Histogénesis

Inicialmente, las células de la mucosa proliferan para originar un epitelio poliestratificado que ocupa toda la luz intestinal que, por un proceso de vacuolización y reabsorción, se recanaliza. El desarrollo de la submucosa determina la aparición de pliegues mucosos que constituyen las válvulas conniventes. La elevación del corion origina las vellosidades intestinales que se desarrollan en sentido caudal. La musculatura se constituye integrando 2 capas, una circular que se desarrolla primero y otra longitudinal. Las fibras musculares de estas capas rodean completamente al intestino delgado. Las fibras longitudinales en el colon no cubren toda la superficie, ya que se organizan agrupadas en 3 bandas o tenias que se inician en el apéndice ileocecal.

Fisiología del intestino delgado

El intestino delgado tiene 5 funciones esenciales: absorción, secreción, motora, endocrina e inmunitaria.

Absorción y secreción

Merced a las microvellosidades presentes en el yeyuno humano, la superficie del intestino aumenta unas 20 veces, teóricamente de 15 a 300 m^2. La digestión de los principios inmediatos se produce en su mayor parte en la luz intestinal, en presencia de sales biliares y enzimas pancreáticas y culmina en los dispositivos de enzimas y sistemas de transporte de las microvellosidades enterocitarias, desde donde pasarán finalmente a los capilares y linfáticos. Los mecanismos que regulan el transporte de los nutrientes a través de la membrana celular son: transporte activo, difusión pasiva y difusión facilitada.

Agua y electrólitos: en condiciones normales el intestino delgado recibe unos 7 L de fluidos ricos en agua y electrólitos provenientes de la ingestión y de las secreciones salivales, gástricas, pancreáticas y biliares, de los que se absorbe unos 6 L y 1,5 L alcanzan el colon. Junto con el agua se absorben cantidades importantes de iones Na^+, Cl^-, K^+ y se segrega sobre todo CO_3H^-. El líquido absorbido es isotónico con el plasma en virtud de la rápida movilización hidroeléctrica a través de la mucosa yeyunoileal.

Absorción de agua: su movimiento es secundario al movimiento del soluto.

Absorción de electrólitos: ocurre fundamentalmente por un movimiento pasivo de gradientes de concentración y por un proceso denominado efecto de arrastre que expresa el flujo de agua a través de los

poros de la membrana celular, siguiendo el gradiente osmótico creado por el transporte activo de un soluto, en general azúcar, de modo que, arrastraría consigo los iones Na^+, K^+ y Cl^-.

Regulación neurohormonal de la absorción/secreción: existen mediadores neurohormonales como el péptido intestinal vasoactivo y las prostaglandinas que influyen. Una vez producida la estimulación de la célula secretora, el acoplamiento entre el estímulo y la secreción se realiza por la acción de 3 mediadores intracelulares: AMPc, calcio y GMPc. La alteración de cualquiera de estos mecanismos de secreción/absorción es responsable de una importante situación patológica: la diarrea.

Absorción de hidratos de carbono: se ingieren en alrededor de la mitad del aporte calórico necesario diario, principalmente en forma de lactosa, sacarosa y almidones. El producto final de la hidrólisis secuencial es glucosa y galactosa, que se absorben rápidamente a través de la mucosa intestinal por un mecanismo de transporte activo dependiente del Na^+ y fructosa. Estos monosacáridos, son luego transportados fuera del enterocito a través de la membrana basolateral por portadores independientes del sodio y alcanzan finalmente la circulación portal.

Absorción de grasas: el proceso de absorción de las grasas es altamente eficaz, oscilando entre 35 y 40 % del ingreso calórico diario, 90 a 95 % triglicéridos de cadena larga y 5 a 10 % de triglicéridos de cadena media, fosfolípidos, esteroles y vitaminas liposolubles. En condiciones normales, la excreción fecal de grasa es inferior a 6 g/día. Para la absorción lipídica es imprescindible un proceso de digestión intraluminal que implica: emulsión (aumento de la interfase lípido/agua), hidrólisis intraluminal de triglicéridos y formación de agregados micelares de sales biliares y fosfolípidos en el centro de los cuales se colocan los ácidos grasos, los monoglicéridos y el colesterol. La hidrólisis de las grasas comienza en el estómago por acción de las lipasas salivar, lingual y gástrica y continúa en la luz intestinal por acción de la lipasa pancreática y las sales biliares. Las sales biliares, por otra parte, participan en la formación de las micelas, complejos macromoleculares cuya función primordial es la de solubilizar los productos de la digestión de las grasas en el medio acuoso polar de la luz intestinal. Las micelas pueden así penetrar al interior del enterocito; son captadas por una proteína que posibilita su transporte al retículo endoplásmico liso, donde, los ácidos grasos y los monoglicéridos son reesterificados a triglicéridos, integrándose finalmente, en quilomicrones, compuestos por un núcleo central de triglicéridos y colesterol, rodeado por una capa externa de fosfolípidos, colesterol y lipoproteínas: lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los quilomicrones son transportados al aparato de Golgi y finalmente liberados en el espacio extracelular del yeyuno proximal donde penetran en los linfáticos. El 95 % de las sales biliares liberadas de las micelas son absorbidas en el íleon terminal por un proceso activo, el 5 % restante se excreta por las heces. Los ácidos biliares absorbidos son transportados por vía portal al hígado donde serán nuevamente secretados a la bilis, cerrándose el ciclo de circulación enterohepática. Los triglicéridos de cadena media son moderadamente hidrosolubles, por lo cual, 30 % de los consumidos pueden ser absorbidos a la circulación portal sin hidrólisis previa.

Absorción de proteínas: la ingestión diaria de proteínas debe ser de 1,0 a 2,0 g/kg de peso/día, en menores de 15 años de edad. Son hidrolizadas a oligopéptidos en su mayor parte, por las enzimas pancreáticas. Por acción de la enterocinasa intestinal, el tripsinógeno es activado a tripsina, y esta a su vez, activa todos los restantes precursores proteásicos. Los oligopéptidos pueden ser absorbidos directamente merced a portadores específicos o hidrolizados a aminoácidos libres. Los aminoácidos neutros y básicos son transportados activamente al interior del enterocito por procesos específicos dependientes de Na^+. Los aminoácidos libres son luego transportados a través de la membrana basolateral pasando a la circulación portal. El proceso de absorción de las proteínas es muy eficaz; la excreción fecal de nitrógeno es solo de 2 a 2,5 g/día.

Absorción de minerales:

- Hierro: la ingesta diaria es de 10 a 20 mg, de la cual solo se absorbe 0,5 a 1,0 mg. La absorción del hierro orgánico es más rápida que la del ion Fe^{2+}, y la de este mayor que la de Fe^{3+}. La absorción del Fe, fundamentalmente Fe^{2+}, requiere 2 procesos: captación activa y transferencia al plasma. Tras la captación, el hierro entra en el depósito Fe^{2+} y se une a la apoferritina, ya como Fe^{3+}, formando la ferritina. Esta puede almacenarse en el interior de la célula o bien transferirse al plasma, donde es vehiculizada por la transferrina. La eficiencia de absorción dependerá de 2 factores: el contenido total de hierro corporal y la velocidad de la eritropoyesis.
- Calcio: el principal origen del calcio en la dieta es la leche (60 %). Se absorbe sobre todo en el duodeno, en virtud de un proceso activo que requiere su captación, fijación a una proteína citoplasmática específica

y su transporte celular. Los ácidos grasos de cadena larga, la colestiramina, el ácido oxálico, el magnesio y los polifosfatos orgánicos forman complejos insolubles con el calcio intraluminal, inhibiendo su absorción. Por el contrario, la vitamina D, los ácidos biliares, algunos aminoácidos (lisina, arginina) y la lactosa facilitan su absorción. Otras hormonas, como la somatotropina y la parathormona, pueden facilitar su absorción, mientras que los glucocorticoides, la tiroxina y los estrógenos la inhiben.

- Magnesio: los requerimientos diarios de magnesio se sitúan en torno a los 160 a 250 mg. La absorción de las sales de magnesio ionizadas e hidrosolubles ocurre de forma rápida en el yeyuno proximal por difusión pasiva. En presencia de fosfatos y calcio y con un pH luminal entre 5,5 y 7 el magnesio forma precipitados insolubles e inabsorbibles.
- Zinc: los requerimientos diarios de zinc son de 8 a 12 mg. Es absorbido en el duodeno y el yeyuno por un mecanismo activo en aproximadamente 15 % del ingerido debido a que sus sales son poco solubles. Los iones de zinc se unen firmemente a las proteínas y a los hidratos de carbono. Una vez absorbido se une a la albúmina y a la $ß_2$ macroglobulina. La mayor parte del zinc es excretada por las heces, aunque las pérdidas por el sudor no son despreciables. Como ocurre con el magnesio, las pérdidas fecales de zinc aumentan en caso de esteatorrea, por la formación de jabones insolubles.

Absorción de vitaminas: las liposolubles (A, D, E y K) se absorben en el yeyuno por un mecanismo de difusión pasiva, para lo que resulta imprescindible su solubilización por acción de las sales biliares, precedida, en el caso de las vitaminas A y E, de la hidrólisis de sus ésteres por las enzimas pancreáticas. Por último, son transferidas a la circulación linfática con los quilomicrones. Las vitaminas hidrosolubles B_1 (tiamina), B_2 (riboflavina), B_6 (pidiroxina) y niacina (ácido nicotínico) se absorben en el yeyuno. La vitamina C es absorbida en el íleon por un mecanismo de transporte activo dependiente de Na^+. El ácido fólico está presente en los alimentos de la dieta en forma de poliglutamatos, que son hidrolizados a monoglutamatos por la enzima folicodesconjugasa, presente en el borde en cepillo y absorbidos luego en el yeyuno por un proceso portador dependiente. La vitamina B_{12} presente en los alimentos que contienen proteína animal, es liberada de estos por la acción del ClH y la pepsina del estómago. Se combina con el factor intrínseco, glucoproteína sintetizada y secretada por las células parietales gástricas y este complejo vitamina B_{12}/factor intrínseco es luego absorbido en su mayor parte en el íleon terminal merced a un sistema específico de transporte.

Motilidad

Los movimientos intestinales pueden considerarse bajo 3 patrones diferentes: Dependientes del músculo circular: peristalsis (progresión) y segmentación (mezclado), y dependientes del músculo longitudinal o pendulares. Tras la ingesta (período digestivo) se producen contracciones musculares continuas e irregulares, que provocan el mezclado del quimo con las secreciones exocrinas intestinal y biliopancreática e intercaladas a ellas contracciones amplias, duraderas y migratorias con clara capacidad propulsiva. La función de esta actividad posprandial está íntimamente ligada al vaciamiento gástrico y se prolonga un tiempo variable, en torno a 3h, en función del volumen y de la composición de la ingesta. En el período interdigestivo, el intestino delgado muestra una actividad cíclica migratoria similar al CMM gástrico que dura aproximadamente 90 a 120 min. Suelen iniciarse en el esfínter esofágico inferior y en el estómago proximal y progresan hasta el íleon terminal, si bien en ocasiones, quedan abortados en su recorrido. La función principal del complejo motor es mantener la luz intestinal libre de residuos, limitando el sobrecrecimiento bacteriano.

Mecanismos de control: la actividad motora del intestino delgado es miógena en su origen y está influida por el plexo nervioso intrínseco, la inervación extrínseca y las hormonas gastrointestinales. La segmentación rítmica y las contracciones peristálticas dependen sobre todo de reflejos locales mientéricos. El plexo mientérico media 4 tipos de impulsos, 2 excitadores (colinérgicos y no colinérgicos) y 2 inhibidores (adrenérgicos y no adrenérgicos). El parasimpático estimula la contracción, mientras que el simpático la inhibe. Por último, varias hormonas modifican o afectan la actividad motora del intestino delgado. La gastrina, la motilina, la colecistoquinina (CCK) y la neurotensina la estimulan, mientras que la secretina, el glucagón, el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), el polipéptido inhibidor gástrico (GIP) y las encefalinas la inhiben.

Función endocrina

La secreción endocrina del intestino desempeña un papel fundamental en los mecanismos de regulación

fisiológica. Esta función interviene en la regulación de los procesos de secreción, motilidad, absorción e incluso del trofismo celular intestinal. Todo ello hace que, actualmente se prefieran denominar sus productos de secreción celular como péptidos reguladores en vez de hormonas gastrointestinales. Desarrollan sus acciones de 4 maneras diferentes: paracrina, autocrina, endocrina y neurocrina.

Función inmunitaria

Los linfocitos, células plasmáticas, monocitos, histiocitos, mastocitos, polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos presentes en el intestino están involucrados en la función inmunitaria. Los linfocitos representan el 25 %, clasificándose en las poblaciones siguientes:

- Linfocitos intraepiteliales (poseen en su mayoría el marcador CD8 propio de los linfocitos T supresores), y
- Linfocitos de la lámina propia (25 % linfocitos B, 25 al 40 % de linfocitos T CD4 y 25 % de células nulas).

Las células plasmáticas son productoras de las inmunoglobulinas (70 al 90 % de IgA, 15 al 20 % de IgM y 2 % de IgE). Las placas de Peyer, acúmulos de células inmunológicamente activas, se detectan ya en el feto y aumentan en número y tamaño hasta los 14 años, edad a partir de la cual comienzan su involución. En ellas, al momento del nacimiento predominan los linfocitos T (65 al 80 %), en tanto que en los adultos lo hacen los linfocitos B (40 al 70 %). En la cúpula de las placas se encuentran las células M cuya función es transportar macromoléculas y microrganismos desde la luz intestinal hasta el interior de las placas, mediante fenómenos de pinocitosis; representan la vía de entrada de antígenos al tejido linfoide. Existen, además, otros tejidos linfoides intestinales: folículos linfoides aislados en la mucosa y la submucosa que contienen linfocitos B, linfocitos T y macrófagos y los ganglios linfáticos mesentéricos que poseen células plasmáticas con capacidad secretora de IgA. La base principal del mecanismo de defensa inmune del intestino delgado la constituyen la síntesis y la posterior secreción de IgA, encontrándose la mayor parte en las secreciones intestinales en forma de IgA secretora. Su actividad biológica se debe a sus propiedades de combinarse con los antígenos alimentarios en el intestino, impidiendo su absorción, por lo que los individuos deficientes en IgA tienen títulos altos de anticuerpos séricos contra antígenos alimentarios.

Fisiología del intestino grueso

Absorción y secreción

El cloro se absorbe con rapidez por difusión pasiva, así como casi toda la producción diaria de amoníaco, originado a partir de la urea por acción de la flora bacteriana intestinal. El agua también se absorbe por difusión pasiva, vinculada al transporte de los iones sodio y cloro. En el ciego, también se absorben por difusión pasiva fracciones importantes de los ácidos grasos de cadena corta, producidos por acción de la flora bacteriana anaerobia. Estos ácidos grasos son una fuente importante de energía para la propia célula colónica; son metabolizados por vía de la ß oxidación, proceso que requiere acetilCoA. El colon, sobre todo el derecho, es capaz de segregar más de 100 mmol/L de potasio merced a un mecanismo activo electroquímico, en el que desempeña un importante papel la Na+K+ATPasa de la membrana celular basolateral. En el colon también se lleva a cabo una importante secreción de moco rico en potasio. El transporte colónico de los electrólitos y del agua se halla bajo un complejo control neural, endocrino y paracrino.

Motilidad colónica

En el colon se distinguen 3 tipos de contracciones:

- Contracciones fásicas individuales de corta y larga duración, ocurren en ayunas y en estado digestivo.
- Actividad motora cíclica (CMM), determina períodos de actividad que alternan con otros de quiescencia; son grupos de contracciones que promueven la propulsión lenta de las heces en sentido caudal.
- Contracciones migratorias gigantes, son contracciones de alta amplitud y larga duración que migran grandes distancias en sentido caudal, ocurren principalmente en el colon proximal, se presentan 1 a 2 veces por día y son las responsables de los movimientos de masa, que desplazan grandes cantidades de heces a largas distancias, y de la defecación. La llegada de heces desde el sigma al recto provoca su distensión y pone en marcha el mecanismo de la defecación.

Motilidad anorrectal

La región anorrectal constituye una unidad cuya misión es mantener la continencia del material fecal,

permitiendo la defecación en un momento socialmente aceptable. Los límites del recto son: arriba, el mesocolon pélvico; abajo, el anillo anorrectal. El recto recibe inervación parasimpática por los nervios erectores, originados en S_{II} a S_{IV}. La inervación simpática es de origen lumbar, a través de los plexos preaórtico, mesentérico inferior y sacro. El canal anal, de 3 a 4 cm, comienza en el anillo anorrectal y termina en el margen anal; se encuentra habitualmente cerrado tónicamente. El esfínter anal interno está formado por una prolongación y engrosamiento del músculo liso de la capa circular rectal. El esfínter anal externo, constituido por músculo estriado, se considera dividido en 3 partes. El músculo elevador del ano, con forma de banda, constituye la mayor parte del suelo pélvico, posee 3 partes: ileocoxígea, pubocoxígea y puborrectal. La inervación motora es de carácter autónomo para el esfínter interno. El esfínter externo y el elevador del ano son inervados por los nervios pudendos y S_{IV}. La inervación sensitiva de la zona es proporcionada por los nervios rectales inferiores y nervios parasimpáticos.

Mecanismos para la continencia: diversos factores, anatómicos y funcionales, se suman en el niño sano para mantener la continencia fecal. El recto tiene función de reservorio, merced a su capacidad de distensibilidad adaptativa, por la que puede incrementar su volumen sin cambios significativos en la presión. La actividad motora del recto es superior a la del colon sigmoide, lo que genera un gradiente presivo que dificulta el tránsito de las heces. La mucosa del canal anal, posee numerosas terminaciones nerviosas sensibles al dolor, tacto, temperatura, tensión y presión, que le confieren una gran capacidad discriminativa. El canal anal representa una zona de alta presión en condiciones basales, por lo que actúa como una barrera eficaz. El esfínter anal externo y, sobre todo, el interno, son los responsables del mantenimiento de esta barrera. El músculo puborrectal se encarga del mantenimiento del ángulo anorrectal, que normalmente es de 80 a 100°. Cualquier incremento de la presión abdominal acentúa dicho ángulo, poniéndose en marcha un mecanismo valvular al forzarse la mucosa rectal anterior sobre el extremo proximal del canal anal, que queda ocluido.

Dinámica de la defecación: la distensión rectal provocada por la llegada de heces constituye el estímulo para el inicio de la defecación. Se produce la relajación del esfínter anal interno y, si el momento es adecuado, el individuo adopta la posición en cuclillas que, unida al descenso del suelo pélvico, elonga el ángulo anorrectal, desapareciendo el efecto valvular. El aumento de la presión intrarrectal y la relajación voluntaria del esfínter anal externo determinan el vencimiento de la barrera presiva que representa el canal anal, produciéndose la evacuación. El aumento de la presión abdominal y la distensión rectal por material fecal son los factores más importantes en la dinámica de la defecación.

Flora bacteriana intestinal

El intestino delgado del niño solo está exento de gérmenes durante el período fetal. La colonización bacteriana del intestino del recién nacido acontece durante el nacimiento y resulta extremadamente compleja a la semana del parto (más de 100 especies de bacterias anaerobias y prácticamente todas las aerobias, con predominio de *E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus* y estreptococos). En contraste con lo que ocurre en el íleon terminal, en donde la concentración de microrganismos es alta (107 a 108 microrganismos viables/mL de aspirado), el contenido bacteriano del intestino delgado proximal es escaso (menos de 104 microrganismos viables/mL de aspirado), predominando los aerobios y grampositivos, sobre todo estreptococos y lactobacilos; es excepcional el hallazgo de enterobacterias y bacteroides. Se acepta que el yeyuno no es estéril, sino que está transitado por microrganismos procedentes de la cavidad oral. En el colon predominan los gérmenes anaerobios, como bacteroides y clostridios, cuya concentración es mayor (109 a 1012 microrganismos viables/mL de aspirado). En el control de la flora bacteriana normal del intestino delgado influyen múltiples factores. Entre los factores endógenos cabe señalar la motilidad intestinal con efecto de autolimpieza, factores inmunes locales (IgA secretora, hierro, lisozima, glucoproteínas reactivas de los grupos sanguíneos), la acción de barrera de la flora normal adherida a la superficie epitelial y factores luminales que pueden favorecer el crecimiento de algunos microrganismos, como el pH y la actividad antibacteriana de los ácidos biliares. Entre los factores exógenos: la edad, la dieta, las enfermedades debilitantes, los cambios de la motilidad (gestación, estrés, consumo de fármacos que enlentecen la motilidad, procesos patológicos que causan éstasis) y consumo de agentes antimicrobianos, que no solo destruyen o inhiben el crecimiento de las bacterias, sino que pueden impedir también su adherencia a las superficies celulares, así como permitir el rápido crecimiento de otras especies no sensibles. El equilibrio ecológico que en condiciones normales mantiene la flora bacteriana del intestino con su huésped, se rompe en caso de sobrecrecimiento bacteriano.

En los cuadros 117.1 y 117.2 se muestra un resumen de los principales péptidos participantes en la fisiología gastrointestinal y acerca de la actividad enzimática relacionada con la digestión y absorción de los carbohidratos.

Cuadro 117.1. Péptidos con actividad secretoria gastrointestinal

Nombre	Origen	Estímulos secretorios	Acciones
Gastrina	Células G de antro, píloro y duodeno.	- Aminoácidos aromáticos. - Aminas en la luz gástrica. - Estímulos colinérgicos. - Péptido liberador de gastrina.	- Estímulo secretorio clorhidropéptico. - La acción trófica sobre las células de las mucosas digestivas. - Estimula la secreción de histamina por la célula enterocromafín.
Colecistocinina	Células I enteroendocrinas de la mucosa intestinal.	Péptidos, aminoácidos y fundamentalmente, la presencia en el duodeno de ácidos grasos mayores de 10 átomos de carbono.	- Participación en la inhibición del vaciamiento gástrico. - Aceleración en el transporte intestinal. - Disminución de la presión esfinteriana del esófago inferior. - Disminución de la motilidad antroduodenal durante la fase encefálica gástrica.
Secretina	Células S enteroendocrinas de la mucosa intestinal.	- Productos de la digestión proteica. - Presencia del ácido sobre la mucosa duodenal.	- Acción inhibitoria directa intestinal sobre la secreción ácida y la motilidad gástrica.
Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)			- Regulación de la motilidad del músculo liso. - Regulación de la secreción intestinal y pancreática. - Regulación de la función inmune de la mucosa y el flujo sanguíneo intestinal.
Polipéptido inhibidor gástrico (GIP)	Células K de duodeno y yeyuno.	La glucosa, los triglicéridos de cadena larga y los aminoácidos.	- Inhibe la secreción ácida.
Somatostatina	Células D de la mucosa gástrica.	Cambios de la acidez luminal en el antro gástrico.	Inhiben la secreción ácida por mecanismos directos e indirectos: - Inhabilita la histamina y la liberación de gastrina. - Aumenta la síntesis de prostaglandinas, que inhiben la respuesta cAMP de la célula parietal a la histamina.
Motilina	Células enteroendocrinas de intestino alto		Estimula la motilidad gástrica pero no la secreción ácida. Media los complejos motores migratorios (CMM) durante el ayuno.
Polipéptido liberador de gastrina	Neuronas y células enterocromafín de estómago.		En el intestino ejerce una amplia y potente acción estimuladora en la secreción de péptidos bioactivos como gastrina, CCK, somatostatina, enteroglucagón y motilina.
Péptido YY		Acción de los alimentos.	Efectos inhibidores de la secreción ácida gástrica.
Péptido relacionado al gen de calcitionina	Neuronas de plexos mientéricos, mucosa y vasos submucosos.		Inhibe la secreción ácida, probablemente por estimulación de la liberación de somatostatina.

Cuadro 117.2. Enzimas digestivas en la hidrólisis de los carbohidratos

Enzimas	Sustratos	Productos
Amilasa salival y gástrica	Uniones 1-4 de los almidones.	Maltosa y maltotriosa.
Amilasa pancreática	Uniones 1-4 de amilosa y amilopectinas.	Maltosa, maltotriosa y oligosacáridos.
	α glucosidasas del borde en cepillo intestinal	
Glucoamilasa	Maltosa y oligosacáridos	Glucosa
Sacarasa-isomaltasa	Sacarosa, Maltosa y α dextrinas	Glucosa
Lactasa	Lactosa	Glucosa y galactosa
Isomaltasa o maltasa Ia	Isomaltosa y maltosa	Glucosa
Sacarasa o maltasa Ib	Sacarosa	Glucosa y fructosa
Maltasas II-III	Maltosa	Glucosa
Trealasa	Trealosa	Glucosa

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA
DEL HÍGADO Y LAS VÍAS BILIARES

Anatomía del hígado y las vías biliares

El hígado y las vías biliares se encuentran situados en el hipocondrio derecho, por debajo del diafragma, arriba del duodeno y delante del estómago. Por lo general, el hígado se divide en 2 lóbulos principales separados por el ligamento redondo y el ligamento falciforme. El lóbulo derecho es el de mayor tamaño y se subdivide en 2 más pequeños, el lóbulo cuadrado que se sitúa en la cara inferior y el lóbulo caudado que es posterior; posee 3 caras y 3 bordes: la cara superior convexa constituye la cúpula hepática, la inferior está divida en 2 partes por el lecho vesicular donde asienta este órgano, y la cara posterior se extiende desde el borde derecho hasta la vena cava inferior y se limita por los bordes inferior y superior. El lóbulo izquierdo está cubierto parcialmente por el ligamento falciforme que une la superficie anterior del hígado al diafragma. El hígado está envuelto por una cápsula delgada y poco resistente que se engruesa a la altura del hilio, que se denomina cápsula de Glisson y se compone por tejido colágeno. Este órgano en un adulto normal pesa entre 1 400 y 1 600 g, y representa el 2,5 % del peso corporal. Recibe la sangre a través de la vena porta (60 al 70 % del flujo sanguíneo hepático) y de la arteria hepática (30 al 40 %), que penetran ambas por el hilio hepático; el conducto biliar hepático común sale por esta misma zona. Las primeras ramas de la arteria, la vena y el conducto biliar se encuentran situadas inmediatamente por fuera del hígado, pero las ramificaciones restantes de las tres estructuras adoptan trayectos aproximadamente paralelos, ya dentro del órgano donde forman los espacios porta. El extenso parénquima hepático está irrigado por pequeñas ramificaciones terminales de los sistemas de la vena porta y la arteria hepática. La sangre pasa a las ramas de las venas suprahepáticas situadas en la cara posterior del hígado y que desembocan en la vena cava inferior a la que se encuentran íntimamente asociadas.

La división de la vena porta establece la presencia de 2 porciones: derecho e izquierdo, separados por la cisura portal principal que contiene la vena hepática media. El izquierdo sobrepasa los límites del lóbulo izquierdo y comprende también al lóbulo cuadrado y una parte del lecho vesicular. Estas porciones son independientes por completo tanto en su vascularización portal y arterial como en su drenaje biliar.

Desde el punto de vista funcional, encontramos 8 segmentos que siguen la distribución de los pedículos portales y de las venas hepáticas. Las 3 principales venas hepáticas dividen al hígado en 4 sectores, a estos se les denomina sectores portales, porque cada uno recibe un pedículo portal. Los sectores portales se encuentran separados entre sí por las cisuras, que contienen una vena hepática. El hígado izquierdo comprende el segmento 2 o lateral izquierdo, el segmento 3 o parte anterior del lóbulo izquierdo y el segmento 4 que corresponde al lóbulo cuadrado y a la mitad izquierda del lecho vesicular. El hígado derecho comprende el segmento 5 que es anterior y el segmento 8 superoposterior, en conjunto forman el sector paramediano derecho. El segmento 6 anterior y el segmento 7 posteroinferior constituyen el sector lateral derecho. Entre estos 2 sectores se sitúa la cisura portal derecha. El lóbulo caudado o de Spiegel se corresponde con el segmento 1.

La vascularización venosa sale del hígado por las venas hepáticas derecha, media e izquierda que desembocan en la vena cava inferior.

La irrigación linfática se inicia al nivel del parénquima con los vasos colectores profundos que son de 2 tipos: ascendentes, que siguen a las venas hepáticas hasta alcanzar los ganglios mediastínicos descendentes, que son los más importantes, drenan por la porta a los ganglios hepáticos situados alrededor del colédoco y tronco principal de la porta, que desembocan en el nódulo celíaco y posteriormente en el conducto torácico.

El hígado presenta inervación parasimpática y simpática proveniente de los nervios vagos, gastrohepático y de la porción celíaca del plexo celíaco. Las arterias están inervadas sobre todo por fibras simpáticas y los conductos biliares reciben inervación tanto simpática como parasimpática.

En relación con la microarquitectura hepática, clásicamente, el hígado se dividía en lobulillos hexagonales de 1 a 2 mm de diámetro orientados alrededor de las ramas terminales de las venas suprahepáticas, sin embargo, como los hepatocitos más próximos a las venas centro lobulillares son los que se encuentran más alejados del aporte sanguíneo, se admite hoy que constituyen la periferia de los lobulillos metabólicos denominados ahora ácinos, estos tiene forma triangular y poseen en sus bases ramas terminales de la arteria hepática y de la vena porta, procedente de los espacios porta, mientras que las ramificaciones de las venas centrolobulillares se sitúan en sus vértices. El parénquima de los ácinos hepáticos se divide en 3 zonas: la zona 1 es la más cercana al aporte vascular, la zona 3 rodea las venas centrolobulillares terminales y la zona 2 es la zona intermedia. Esta división tiene grandes consecuencias metabólicas ya que la actividad de muchas enzimas hepáticas muestran un gradiente lobulillar. El hepatocito es la célula fundamental hepática que se dispone en forma de cordones o trabéculas. Entre los hepatocitos contiguos se forman los canalículos biliares que son canales de 1 a 2 micromicras de diámetro constituidos por depresiones de las membranas plasmáticas de las células vecinas y separados del espacio vascular por uniones íntimas, estos espacios intercelulares se consideran

las raíces más extremas del árbol biliar y tiene unos microfilamentos intracelulares de actina y miosina que ayudan a impulsar el líquido biliar hacia los espacios porta. Los canales biliares comienzan en las zonas centrolobulillares y se van uniendo progresivamente hasta drenar en los conductos biliares que drenan en los conductos interlobulillares situados en los espacios porta. Los conductos interlobulillares se fusionan en conductos septales cada vez más grandes hasta formar, en el hilio del hígado, 2 conductos hepáticos principales (derecho e izquierdo) estos últimos se unen y se forma el conducto hepático común, segmento inicial de la vía biliar principal que generalmente se realiza fuera del hígado. El conducto hepático común, que tiene en el adulto alrededor de 3 cm de longitud, recibe al conducto cístico que drena la vesícula para formar el colédoco que se sitúa entre las hojas de epiplón menor, delante de la vena porta y a la derecha de la arteria hepática. El conducto biliar principal conduce a la bilis a la segunda porción duodenal a través del esfínter de Oddi. La irrigación de los conductos biliares proviene sobre todo, de la arteria hepática derecha y la sangre que fluye por el plexo peribiliar drena en los sinusoides hepáticos a través de las ramas interlobulillares de la vena porta. Los vasos linfáticos de los conductos hepáticos, cístico y porción proximal del colédoco drenan en ganglios del hilio hepático. La inervación del sistema biliar es parasimpática, deriva de ramas del nervio vago y también simpáticas derivadas de fibras que salen del ganglio celíaco que acompañan al riego arterial.

La vía biliar accesoria está constituida por la vesícula y el conducto cístico.

La vesícula es un reservorio fibromuscular para la bilis, está unida a la superficie inferior del lóbulo hepático derecho y, por lo general, se encuentra por arriba de la primera porción del duodeno. Tiene forma de pera y en el adulto mide cerca de 3 cm de ancho y 7 cm de longitud. Contiene alrededor de 30 a 50 mL de bilis en máxima distensión. Se divide en 4 partes: el fondo situado adelante y que sobrepasa el borde anterior del hígado, el cuerpo, el infundíbulo y el cuello que se aproxima al pedículo hepático. Las válvulas de Heister son pliegues espirales de mucosa que se encuentran en la pared del conducto cístico y el cuello de la vesícula biliar. La pared vesicular está formada por varias capas: serosa, fibromuscular, submucosa y mucosa. La arteria cística originada en la arteria hepática irriga el cuello de la vesícula biliar, aquí se divide en 2 ramas: derecha e izquierda, que rodean la vesícula y le suministran una red de finas arteriolas. Para el conducto cístico, las arterias son recurrentes e irrigan la unión cístico-hepática. En cuanto al drenaje venoso, existen 2 vías: la superficial con venas satélites de las arterias que terminan en la porta derecha, y las profundas, que drenan en las venas portas intrahepáticas. Los linfáticos se originan en la red submucosa, se dirigen al ganglio linfático del cuello de la vesícula y también a los ganglios del pedículo hepático. La inervación de la vesícula nace en los plexos hepáticos anterior y posterior.

Funciones fisiológicas del hígado

Metabolismo de la bilirrubina

Origen y formación de la bilirrubina: la bilirrubina es un tetrapirrol lineal liposoluble que procede del metabolismo del hem de varias proteínas. El 85 % proviene de los hematíes circulantes maduros, destruidos en el sistema reticulohistiocitario por conversión y posterior reducción de esta a bilirrubina. Los mecanismos que determinan la conversión del hem de la hemoglobina en bilirrubina son poco conocidos. Se cree que la rotura de los enlaces alfa-metilo del anillo de la protoporfirina del hem da lugar a la pérdida de un átomo de carbono y a la formación de una molécula de bilirrubina. La globina y el hierro de la hemoglobina se eliminan cuando la primera pasa a la circulación sanguínea, y el segundo al hígado en forma de depósito.

El 15 % de la bilirrubina restante tiene un origen distinto, procede del catabolismo de hemoproteínas hísticas, como mioglobina, catalasas y citocromos, en particular el citocromo P 450 , y de la destrucción en la médula ósea de hematíes inmaduros. Este proceso, denominado eritropoyesis ineficaz, es mucho más intenso en determinadas enfermedades, como la anemia perniciosa, porfiria eritropoyética, protoporfiria, talasemia, anemia sideroblástica e intoxicación por plomo y en un trastorno de causa no determinada, denominado hiperbilirrubinemia por cortocircuito.

Transporte plasmático y captación celular de la bilirrubina: una vez formada, la bilirrubina pasa a la circulación sanguínea y se une a la albúmina para ser transportada hasta el polo sinusoidal de la célula hepática, evitándose de esta forma su entrada en los tejidos. En la célula hepática, la bilirrubina se desprende de la albúmina y pasa a su interior por la acción de 2 proteínas citoplasmáticas: Y (ligandina) y Z.

Aunque ambas proteínas captan la bilirrubina, la proteína Y actúa preferentemente cuando la concentración plasmática es normal, y la Z cuando existe hiperbilirrubinemia. La captación hepática de la bilirrubina es independiente de su conjugación.

Conjugación intrahepática de la bilirrubina: la bilirrubina se conjuga en el retículo endoplásmico, transformándose en glucurónido de bilirrubina. Esta conjugación se realiza gracias a la transferencia de glucurónido procedente del ácido uridindifosfato-glucurónido (UDPGA), a la bilirrubina, en presencia de una enzima, la glucuroniltransferasa, que actúa como catalizador. Probablemente existe un segundo sistema enzimático que

interviene en la conjugación de la bilirrubina, ya que el principal pigmento biliar que se encuentra en la bilis es el diglucurónido de bilirrubina.

De esta forma, la bilirrubina libre o no conjugada, sustancia tóxica para el organismo y liposoluble, se transforma, al conjugarse, en un producto atóxico y soluble en agua, capaz de ser eliminado por la bilis.

Transporte intrahepatocitario y excreción de la bilirrubina: una vez convertida en un pigmento hidrosoluble, la bilirrubina es excretada de la célula hepática al canalículo biliar por un mecanismo de transporte activo, en el que seguramente interviene alguna enzima de origen desconocido.

Metabolismo de los aminoácidos y de las proteínas

En condiciones normales, el hígado cataboliza más de la mitad de los aminoácidos exógenos, procedentes de la hidrólisis de las proteínas y de los péptidos alimentarios, transformándolos en urea. Otra fracción de aminoácidos exógenos es utilizada por el hígado para sintetizar proteínas, y el resto pasa a la circulación general para difundir rápidamente en el espacio extracelular y facilitar de este modo su captación por las células de los diferentes tejidos y sistemas de la economía.

La mayoría de las proteínas del organismo son continuamente destruidas y resintetizadas. Este proceso metabólico determina la producción endógena de aminoácidos que se unen a los de origen exógeno para formar un poll metabólico común. El hígado constituye precisamente uno de los reservorios más importantes de aminoácidos libres; de este modo, se asegura la síntesis de las proteínas que emplea para su propia estructura y función secretora, de las enzimas de membrana, cuya continua renovación permite regular numerosas reacciones metabólicas, y de todas las proteínas 269 plasmáticas (albúmina sérica, fibrinógeno, protrombina, haptoglobina, glucoproteínas, transferrina, ceruloplasmina), excepto las inmunoglobulinas, que son sintetizadas por las células plasmáticas. La proteína plasmática más abundante y mejor conocida es la albúmina. Su síntesis se produce en los polirribosomas unidos al retículo endoplásmico. Inicialmente, el RNA mensajero produce una proteína de un peso molecular superior al de la albúmina sérica, pero con las mismas propiedades antigénicas de la proteína finalmente secretada. Este precursor de la albúmina sérica (proalbúmina) es transportado al retículo endoplásmico liso y al aparato de Golgi, perdiendo antes de abandonar la célula hepática el fragmento supletorio. La secreción de la albúmina al plasma se efectúa por la acción contráctil del aparato microtubular de la célula, que dirige hacia la membrana sinusoidal las vesículas derivadas del aparato de Golgi que contienen albúmina. La producción diaria normal de albúmina sérica es de 11 a 14 g y su vida media de 20 a 26 días.

Metabolismo de los hidratos de carbono

El hígado interviene de una forma directa en el metabolismo de los hidratos de carbono: retiene los azúcares procedentes de la alimentación, transforma la glucosa en glucógeno para poder almacenarla en el interior de la célula hepática (glucogenogénesis), en ausencia de glucosa es capaz de transformar los aminoácidos y los lípidos en glucógeno (glucogeneogénesis) y, finalmente, puede despolimerizar el glucógeno en glucosa (glucogenólisis) y luego transformar esta en ácido pirúvico (glucólisis). El papel que desempeña el hígado en el metabolismo de los hidratos de carbono en el período de ayuno es diferente del de la fase posprandial. El ayuno determina una disminución de la secreción de insulina, por lo que la captación insulinodependiente de glucosa en el músculo, el tejido adiposo y el hígado cesa por completo. Sin embargo, la del cerebro, las células sanguíneas y la médula renal debe continuar para satisfacer las necesidades energéticas de estos tejidos.

Esta homeostasia de la glucosa se mantiene durante el período de ayuno gracias a que el hígado tiene la capacidad de ir produciendo glucosa a medida que esta es utilizada por los tejidos. En la fase posprandial la glucosa procedente de la dieta se metaboliza y distribuye por diferentes tejidos. El 15 % del total de la glucosa ingerida es utilizado por los tejidos adiposo y muscular, una cuarta parte de ella pasa directamente al cerebro y a la médula renal, y el resto es captado por el hígado, donde se acumula en forma de glucógeno.

Otros monosacáridos, como la fructosa y la galactosa, son convertidos por el hígado en glucosa y, posteriormente, en glucógeno.

Metabolismo de los lípidos

La grasa ingerida, formada en su mayor parte por triglicéridos, es hidrolizada en la luz intestinal por la lipasa pancreática, proceso que es facilitado por la presencia de sales biliares. A continuación, los productos lipolíticos (ácidos grasos y monoglicéridos) y el colesterol, tanto exógeno (procedente de la dieta) como endógeno (procedente de la bilis y de la descamación epitelial intestinal), son solubilizados en el medio acuoso intestinal por las micelas, formadas por las sales biliares, facilitándose así su absorción por la mucosa del intestino. En la mucosa intestinal los ácidos grasos absorbidos son transformados de nuevo en triglicéridos, y una parte del colesterol es esterificado. Estos lípidos insolubles son emulsionados en partículas estables, gracias a una envoltura monomolecular formada por fosfolípidos, apoproteínas y una pequeña parte de colesterol libre. Estas partículas reciben el nombre de quilomicrones y son segregadas en la linfa intestinal para su transporte a la circulación general durante los períodos posabsortivos. Los triglicéridos exógenos transportados en los quilomicrones están destinados a los tejidos periféricos, sobre todo adiposos y muscular, corazón y grandes vasos, y glándula mamaria

en períodos de lactancia. El endotelio capilar de estos tejidos sintetiza una enzima, la lipoproteinlipasa, que hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones en la misma superficie capilar. Los ácidos grasos formados son incorporados por las células hísticas como fuente de energía o, en el caso del tejido adiposo, para regenerar nuevamente triglicéridos y almacenarlos.

Síntesis hepática de ácidos grasos: el hígado sintetiza ácidos grasos a partir de precursores hidrocarbonados. La lipogénesis en los hepatocitos depende de la autorregulación ejercida por la llegada al hígado de ácidos grasos, tanto exógenos como endógenos. Los ácidos grasos hepáticos se destinan a la oxidación como fuente de energía para el metabolismo celular, la esterificación del colesterol hepático, la síntesis de fosfolípidos y la resíntesis de triglicéridos para su depósito y para su secreción al plasma en las prebetalipoproteínas o lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

Metabolismo hepático del colesterol: si bien todas las células del organismo son capaces de sintetizar colesterol, el hígado y, en menor cuantía, el intestino, son los órganos que producen la mayor parte. El colesterol se forma a partir del acetato, la enzima limitante en la cadena sintética es la hidroximetilglutaril-CoA-reductasa; esta enzima está sujeta a un control que depende, por una parte, de la cantidad de colesterol que llega al hígado procedente del intestino y, por otra parte, del colesterol endógeno captado por los hepatocitos. Asimismo, el colesterol es el único sustrato a partir del cual se forman los ácidos biliares, por lo que las necesidades de sales biliares modularán en parte la síntesis del colesterol. Además, puesto que la absorción del colesterol de la dieta depende de la presencia de sales biliares en la luz intestinal, estas controlan también de forma indirecta la síntesis de aquél al determinar la cantidad de colesterol intestinal que se absorbe y alcanza finalmente el hígado. El colesterol hepático se destina a la incorporación en la estructura de las membranas celulares hepáticas, al catabolismo de las sales biliares, a la excreción por la bilis y a la esterificación para su almacenamiento como colesterol esterificado.

Metabolismo de las sales biliares

El precursor obligado de los ácidos biliares es el colesterol, y el hígado es el único órgano capaz de llevar a cabo la transformación del colesterol en derivados hidroxilados del ácido colanoico. Los ácidos biliares formados a partir del colesterol en el hígado se denominan ácidos biliares primarios; estos son el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico. En su paso por el intestino, los ácidos biliares primarios experimentan ciertas transformaciones del núcleo por efecto de las bacterias intestinales, produciendo los ácidos biliares secundarios. Así, la dehidroxilación del ácido cólico da lugar al ácido desoxicólico, y la del ácido quenodesoxicólico origina el ácido litocólico. El primero es absorbido en el intestino, vuelve al hígado y es excretado por la bilis junto con los ácidos biliares primarios, mientras que el segundo, insoluble, precipita y se pierde con las heces. Por otra parte, el hígado segrega ácidos biliares conjugados con glicina o taurina, pero las bacterias intestinales son capaces de desconjugarlos, originándose así ácidos biliares libres; una parte de estos son reabsorbidos y vuelven al hígado, que los conjuga de nuevo y los excreta por la bilis.

El control de la síntesis hepática de los ácidos biliares se ejerce a través de un mecanismo de retroalimentación, mediado por el flujo transhepático de las sales biliares transportadas por la vena porta. Los niveles intrahepáticos elevados de las sales biliares inhiben su propia síntesis y, viceversa, la disminución del flujo transhepático de aquéllas la estimula; este es el mecanismo más importante en la regulación de la circulación enterohepática de sales biliares. Los procesos implicados en dicha circulación, en su secuencia ordenada, son: almacenamiento en la vesícula biliar y paso al intestino al iniciarse la digestión, tránsito por el intestino, absorción intestinal, transporte por la vena porta, captación hepática y secreción de nuevo en la bilis. El almacenamiento en la vesícula biliar en los períodos interdigestivos modifica la bilis gracias al poder absorbente de la mucosa vesicular. La bilis resulta concentrada por reabsorción activa de electrólitos y agua, de modo que se modifican poco las concentraciones absolutas de solutos orgánicos (lípidos biliares, pigmentos), pero su concentración relativa pasa del 2 % en la bilis hepática al 20 % en la bilis de la vesícula biliar. La llegada de alimentos y ácido clorhídrico al duodeno estimula el vaciamiento de la vesícula biliar a través de la liberación de colecistocinina, a la vez que las hormonas glucagón y secretina, por su efecto colerético sobre los canalículos y conductos biliares, respectivamente, aceleran el paso de la bilis al intestino.

En su tránsito intestinal, las sales biliares ejercen su función detergente en la solubilización micelar de la grasa ingerida, lo cual facilita enormemente su absorción. En el intestino distal y, en ciertos estados patológicos, en el intestino proximal, las sales biliares quedan expuestas a la acción bacteriana, produciéndose sales biliares secundarias y/o libres.

La absorción intestinal de las sales biliares se lleva a cabo en el íleon terminal por un mecanismo de transporte activo. Aunque de menor importancia cuantitativa, existe también un mecanismo de absorción pasiva en el yeyunoíleon y en el colon, que se produce por difusión no iónica. Después de su absorción intestinal, las sales biliares son transportadas por la vena porta, unidas a la albúmina. La captación hepática de sales biliares se produce por un mecanismo de transporte activo. Esta circulación enterohepática permite mantener concentraciones adecuadas de sales biliares en las vías biliares y en el intestino, donde deben cumplir su función de solubilización de los lípidos. La integridad del circuito impide que su efecto detergente se ejerza en otros sitios donde podría ser

nocivo, para lo cual son esenciales los 2 potentes sistemas de extracción localizados en el íleon (evita que las sales biliares se viertan al colon) y en el hígado (impide que pasen a la circulación sistémica). Entre ambas "bombas", un servo-mecanismo preciso, que actúa en el control de la síntesis, mantiene la constancia del circuito enterohepático.

Metabolismo de los fármacos

El tiempo de actividad de muchos fármacos introducidos en el organismo está limitado por su conversión en metabolitos inactivos. Sin la presencia de determinados sistemas enzimáticos localizados en el hígado, que convierten los fármacos liposolubles (no polares) en sustancias hidrosolubles (polares), ciertos agentes farmacológicos actuarían en el organismo durante mucho tiempo, ya que la hidroinsolubilidad determina que no puedan eliminarse por la orina. Por otra parte, la acumulación excesiva de sustancias no polares produce lesiones, de gravedad variable, en la mayoría de los órganos y sistemas de la economía. Los sistemas enzimáticos responsables del metabolismo de los medicamentos y de otras sustancias químicas se encuentran en las membranas del retículo endoplásmico liso de las células hepáticas. La biotransformación de un compuesto liposoluble comprende 2 fases. En la fase I las enzimas microsómicas producen los cambios necesarios para que cualquier sustancia no polar se transforme en una sustancia más polar (metabolito) y pueda ser conjugada (fase II) con el ácido glucurónico, el sulfúrico o la glicina. En esta fase se pueden producir metabolitos activos con potencial hepatotóxico.

Función fagocitaria del hígado

La función más importante y conocida de las células de Kupffer es la fagocitosis. Estas células constituyen del 80 al 90 % de un sistema de macrófagos diseminados por todo el organismo y agrupados bajo el nombre de sistema reticuloendotelial, también denominado actualmente sistema mononuclear fagocítico. Los elementos susceptibles de ser fagocitados por las células de Kupffer son bacterias, virus y partículas y macromoléculas extrañas al organismo. La fagocitosis tiene 2 fases: la primera, muy rápida, consiste en la adherencia de las partículas fagocitables a la superficie de las células de Kupffer. Este proceso resulta potenciado por la presencia de anticuerpos específicos o de sustancias inespecíficas (opsoninas) previamente unidas a las partículas. La segunda fase, más lenta, es la fagocitosis propiamente dicha, en la que las partículas penetran en el interior de la célula para, luego, ser digeridas. El mecanismo íntimo de la digestión y la destrucción o transformación del material fagocitado no es bien conocido. Además de la función fagocitaria, las células de Kupffer poseen otras. Así, tienen la capacidad de eliminar antígenos solubles circulantes, inmunocomplejos de gran tamaño y poco solubles y endotoxina, intervienen en el metabolismo de los esteroides y de diversos fármacos, pueden sintetizar urea y aclarar del plasma quilomicrones y colesterol.

Fisiología de la secreción biliar

Una de las muchas funciones del hígado consiste en la secreción de la bilis en cantidades que oscilan entre 600 y 1 200 mL/día. La bilis realiza 2 funciones importantes:

- En primer lugar, desempeña un papel significativo en la digestión y absorción de las grasas mediante la secreción de los ácidos biliares que cumplen 2 funciones:
  - Ayudan a emulsionar las grandes partículas de grasa de los alimentos, a las que convierten en muchas partículas pequeñas que pueden ser atacadas por la enzima lipasa secretada por el jugo pancreático.
  - Ayudan al transporte y la absorción de los productos finales de la digestión de las grasas a través de la membrana mucosa intestinal.
- En segundo lugar, la bilis sirve como medio de transporte de excreción de varios productos de desecho provenientes de la sangre, entre los que se encuentra la bilirrubina, un producto final de la destrucción de la hemoglobina, y el exceso de colesterol sintetizado por las células hepáticas.

Los hepatocitos secretan la bilis, que contiene grandes cantidades de ácidos biliares, colesterol y otros componentes orgánicos. Esta pasa por diminutos canalículos biliares situados entre los hepatocitos que forman las trabéculas hepáticas y a continuación fluye hacia la periferia por los tabiques interlobulillares. A lo largo de los conductos biliares se va añadiendo a la bilis una segunda porción de la secreción, constituida por una solución acuosa de iones de sodio y bicarbonato secretados por las células epiteliales que revisten los conductillos y conductos biliares. Esta segunda secreción aumenta a veces la cantidad total de bilis incluso hasta 100 %. Su producción está estimulada por la secretina y su llegada al duodeno aporta cantidades adicionales de iones bicarbonato, que se añaden a los de las secreciones pancreáticas para neutralizar el ácido procedente del estómago.

Las sustancias secretadas en mayor cantidad son las sales biliares que representan alrededor de la mitad de los solutos totales; otras sustancias que componen la bilis son: la bilirrubina, el colesterol, la lecitina y los electrólitos habituales del plasma. En el proceso de concentración vesicular, se reabsorben grandes cantidades de agua y electrólitos (salvo los iones calcio). Prácticamente la totalidad del resto de los componentes, incluyendo sobre todo las sales biliares y las sustancias lipídicas colesterol y lecitinas, no se reabsorben, por lo que su concentración en la bilis vesicular es muy elevada.

Los hepatocitos secretan continuamente una bilis que es almacenada en la vesícula biliar hasta que su presencia en el duodeno se hace necesaria. La capacidad máxima de la vesícula biliar es solo de 30 a 60 mL. No obstante, la

cantidad de la bilis que puede almacenarse en ella equivale a la producida en 12h (alrededor de 450 mL). Ello es posible gracias a que la mucosa vesicular absorbe constantemente agua, sodio, cloro y la mayor parte de los electrólitos restantes e incrementa la concentración de otros componentes, como las sales biliares, el colesterol, la lecitina o la bilirrubina. En gran parte, esta absorción se hace mediante el transporte activo de sodio a través del epitelio vesicular, al que sigue la absorción secundaria de iones cloro, agua y la mayor parte del resto de los componentes. De esta forma, la bilis se concentra normalmente unas 5 veces, aunque puede llegar hasta una concentración máxima de 20 veces.

Circulación enterohepática de las sales biliares

Alrededor del 94 % de las sales biliares se reabsorben en el intestino delgado, la mitad lo hace por difusión a través de la mucosa en las primeras porciones del intestino y el resto por un proceso de transporte activo en la mucosa del ileon distal. Una vez absorbidas, penetran en la sangre y vuelven al hígado donde son captadas casi en su totalidad por los hepatocitos, durante el primer paso por los sinusoides venosos, para ser excretadas de nuevo hacia la bilis. En consecuencia, el 94 % de todas las sales biliares recirculan hacia la bilis de forma que, por término medio, retornan a ella unas 18 veces antes de ser excretadas por las heces. Las pequeñas cantidades que se pierden por vía fecal son sustituidas por las nuevas sales formadas por los hepatocitos, esta recirculación de las sales biliares recibe el nombre de circulación enterohepática. Si una fístula biliar vierte las sales biliares hacia el exterior durante varios días o semanas, de forma que no puedan reabsorberse en el ileon, el hígado aumentará su producción 6 a 10 veces, incrementando la tasa de secreción biliar en un intento de recuperar la normalidad. Ello demuestra que la secreción diaria de sales biliares está controlada activamente por la disponibilidad de sales biliares para la circulación enterohepática.

Las sales biliares y sus funciones

Las células hepáticas sintetizan diariamente alrededor de 0,6 g de sales biliares. El precursor de estas sales es el colesterol, procedente de la dieta o sintetizado por el hepatocito mediante el metabolismo de las grasas y convertido después en ácido cólico y ácido quenodesoxicólico en cantidades aproximadamente similares. Estos ácidos se combinan sobre todo con glicina y, en menor medida con taurina y forman los ácidos biliares gluco y tauro conjugados. Las sales biliares de estos ácidos se excretan por la bilis.

Las sales biliares ejercen 2 efectos importantes en el aparato digestivo:

- En primer lugar, tienen una acción detergente sobre las partículas de grasas de los alimentos, disminuyendo su tensión superficial y favoreciendo la fragmentación de los glóbulos en otros de tamaño menor por efecto de la agitación del contenido intestinal. Esta es la llamada función emulsionadora o detergente de las sales biliares.
- En segundo lugar, e incluso más importante que la anterior, las sales biliares ayudan a la absorción de ácidos grasos, los monoglicéridos, el colesterol u otros lípidos en el aparato digestivo. Para ellos, forman diminutos complejos con los lípidos llamados micelas que, gracias a las cargas eléctricas aportadas por las sales biliares, se hacen más solubles. En ausencia de sales biliares en el tubo digestivo se perderían por las heces hasta el 40 % de los lípidos ingeridos, con la consiguiente deficiencia metabólica.

Bibliografía

Anatomía y fisiología digestiva

Alberts B., Bray D., Lewis J. Molecular Biology of the Cell. 3rd ed. New York: Garland, 1994.

Bockus H.L. Gastroenterología, Tomo 1 Ciudad de La Habana: Edición Revolucionaria. 1983:407-23.

Farreras/Rozman. 14a ed. en CD-ROM. Ediciones Doyma S.A. y Mosby-Doyma Libros S.A., 1996:71-86.

Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 6th ed, W.B. Saunders Co., 1998.

Ganong W.F. Review of Medical Physiology. 16th ed. Norwalk: Appleton & Lange Ed., 1993.

Guyton A.C. Tratado de Fisiología Médica. México D.F.: Editorial Interamericana, 1992:720-42.

Kaunitz J.D. Barrier function of gastric mucus. Keio J. Med. 1999 jun; 48(2):63-8.

Lebenthal E. Human Gastrointestinal Development. New Tork: Raven Press, 1989.

Skandalakis J.E., Gray S.W. Embryology for Surgeons, 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994:150-83.

Walker A.W., Durie P.R., Richard H.J., Walker-Smith J.A., Watkins J.B. Pediatric Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc., 1996:30-41.

Yamada T. Textbook of Gastroenterology 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1995.

Anatomía de hígado y vías biliares

Guyton AC, Hall JE, Tratado de Fisiología Médica. 9ª ed. Nueva York; Interamericana, 1996.

Robbins, Cotran, Fumar, Collins. Patología estructural y Funcional. Sexta edición, Mc Graw-Hill Interanerucana. 1999. cap. 19, pag 881.

Sleisenger MH, Fordtran JS, Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas; Fisiología, Diagnóstico y Tratamiento, 6ta ed, Buenos Aires; Ed. Médica Panamericana; 2000. Edición electrónica..

Terés Quiles J, Sánchez-Tapia JM, Bodas Alsina JM, Bru Saumell C, Montaña Figuls X. enfermedades del Aparato digestivo: Hepatología. Generalidades. En Farreras Rozman Editores. Tratado de Medicina Interna. Madrid, España: Ediciones Harcourt, S.A. 2000. Edición Electrónica.

Vásconez Muñoz F. La Anatomía del Sistema Digestivo. En Calva Rodríguez R, Editor. Gastroenterología Pediátrica y Nutrición. México: Mc Graw-Hill Interanerucana; 2003;3-15.

Capítulo 118

Esófago

Trini Fragoso Arbelo, Tamara Díaz Lorenzo, Elvira Pérez Ramos

ANOMALÍAS CONGÉNITAS DEL ESÓFAGO

Aunque los defectos del desarrollo son relativamente comunes, su corrección debe ser precoz, puesto que son incompatibles con la vida y se deben a la transmisión de defectos genéticos o a estrés intrauterino que impide la maduración fetal. Producen una regurgitación inmediata del alimento, por lo que suelen diagnosticarse en la etapa neonatal. La ausencia (agenesia) esofágica es sumamente rara; más frecuentes son la atresia y las fístulas; seguida de las estenosis.

Atresia y fístulas esofágicas

La atresia esofágica se observa en uno de cada 3 000 a 4 500 nacidos vivos; alrededor de un tercio de ellos tienen antecedentes de nacimientos pretérminos y polihidramnios materno.

En más del 85 % la atresia se acompaña de una fístula entre la tráquea y el esófago distal. Con menor frecuencia la atresia esofágica o la fístula traqueoesofágica aparecen aisladamente o en combinaciones raras (Fig. 118.1).

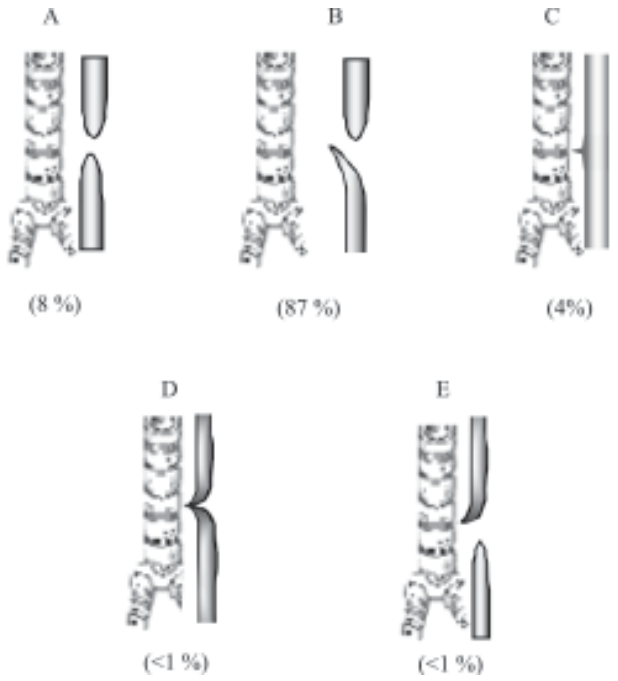


Fig. 118.1. Esquema de las 5 formas más frecuentemente observadas de atresia esofágica y fístula traqueoesofágica.

La atresia esofágica se produce por una falla en la recanalización del intestino primitivo, y las fístulas traqueoesofágicas, porque el brote pulmonar no se separa completamente del intestino. La atresia esofágica como una anomalía aislada aparece aproximadamente en el 8 % de los casos; el 92 % restante se acompaña de una forma de fístula traqueoesofágica (el 88 % son fístulas distales y el 4 % fístulas del tipo H).

CUADRO CLÍNICO

En la atresia aislada, el esófago superior termina en un saco ciego y el esófago inferior se comunica con el estómago. La patología se debe sospechar antes del nacimiento, mediante el hallazgo de polihidramnios, debido a la incapacidad del feto para deglutir y absorber el líquido amniótico, o al nacimiento por el exceso de secreciones orales y un abdomen escafoideo (sin gas). También por la presencia de una obstrucción gastrointestinal alta con síntomas de sofocación, tos, cianosis y regurgitación del primer alimento.

La atresia esofágica generalmente se asocia con una fístula traqueoesofágica distal, de este modo, el esófago superior atrésico termina en un saco ciego y la tráquea se comunica con el segmento esofágico distal. La presentación clínica es similar a la atresia esofágica aislada con el riesgo adicional de padecer una neumonía química grave por aspiración del contenido gástrico que refluye entrando en la tráquea a través de la fístula y un abdomen lleno de gas, timpánico. En ocasiones, la distensión abdominal puede interferir con la respiración.

Los 3 tipos menos comunes de fístula traqueoesofágica se presentan cuando:

- El esófago superior atrésico se comunica con la tráquea.
- Los segmentos superior e inferior del esófago atrésico se comunican con la tráquea.
- Un esofágo no atrésico se comunica con la tráquea con una configuración tipo H.

Estos tipos tienen en común la comunicación entre el esófago superior y la tráquea, por lo tanto, todos se manifiestan con síntomas y signos clínicos de neumonía recurrente por aspiración.

Las malformaciones estructurales de la tráquea son frecuentes. En la atresia esofágica con fístula, se puede observar traqueomalacia, neumonía aspirativa recurrente y enfermedad reactiva de las vías respiratorias.

El 50 % tiene otras anomalías, reflejadas por el término VACTERL (anteriormente VATER), regla mnemotécnica para la asociación de anomalías de los sistemas vertebral, anal, cardíaco, de la tráquea,

esofágico, renal y de las extremidades. Los defectos específicos comunes son el conducto arterioso permeable, deformidad del tabique cardíaco y ano imperforado.

DIAGNÓSTICO

Es importante la sospecha clínica en el momento del parto para prevenir la aspiración pulmonar que es el principal determinante del pronóstico. Se puede confirmar por la imposibilidad del paso de una sonda nasogástrica al estómago, que suele detenerse bruscamente entre 10 y 11 cm, y las radiografías de tórax muestran una sonda enrollada en el bolsón esofágico superior; también se puede observar, en ocasiones, el esófago dilatado con aire.

Radiografía de esófago se realiza con aire o contraste hidrosoluble (0,5 a 1 mL) bajo control fluoroscópico, aspirando todo el contraste al finalizar el estudio. La fístula de "tipo H" suele ser difícil de demostrar; es más eficaz el videoesofagograma con contraste hidrosoluble. Mediante broncoscopia se puede visualizar el orificio fistuloso, en las ocasiones que no se visualiza, se continúa la búsqueda del sitio teñido después de la ingestión de azul de metileno por broncoscopia.

Se recomienda por muchos autores la ecocardiografía prequirúrgica para detectar malformaciones cardíacas, que no fueron detectadas en ecografía prenatal, y mejorar el pronóstico con un tratamiento adecuado.

EVOLUCIÓN Y COMPLICACIONES

La malnutrición, la lentitud para alimentarse y los atragantamientos son las secuelas habituales, en especial cuando no se realiza la corrección quirúrgica poco después del nacimiento. La estenosis en la zona anastomótica es frecuente y responde a las dilataciones esofágicas con balón o con dilatadores de Savary-Gilliard (Fig. 118.2).

PRONÓSTICO

Los resultados de la corrección quirúrgica son excelentes, pero como no es una anomalía aislada, la evolución global depende de la gravedad de las malformaciones congénitas acompañantes.

Los pacientes que sobreviven por muchos años tienen una mayor incidencia de esofagitis por reflujo, aproximadamente el 60 % de ellos, debido a una anormalidad concomitante de la motilidad esofágica. Las anormalidades más comunes asociadas son: ausencia de la onda peristáltica en el esófago proximal, contracciones terciarias frecuentes con prolongación del aclaramiento ácido en el esófago distal, y la presión del EEI normal o disminuida. Las anormalidades de la motilidad esofágica están presentes desde el nacimiento y persisten en la vida adulta.

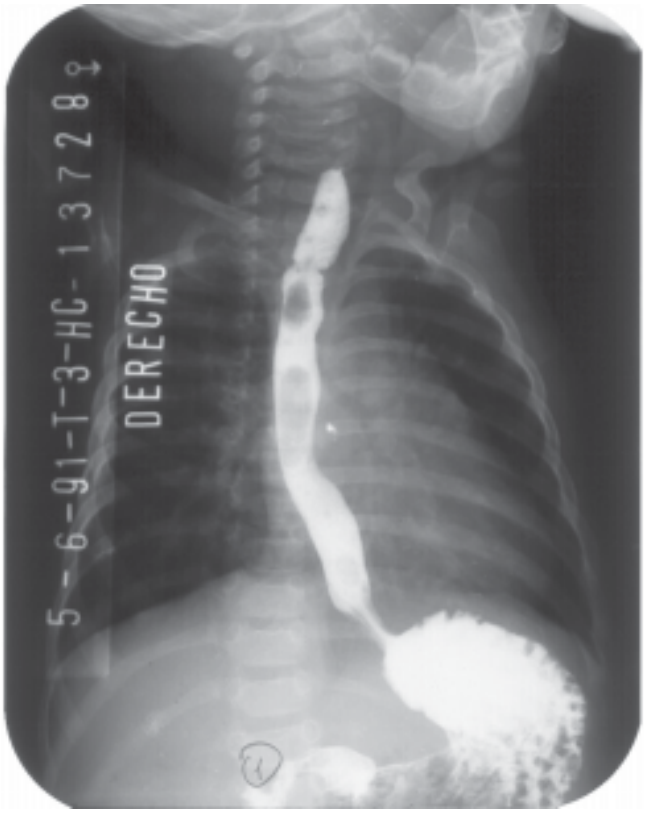


Fig. 118.2. Estenosis anular secundaria a atresia esofágica reparada.

TRATAMIENTO

La atresia esofágica es una urgencia quirúrgica. En el preoperatorio, hay que tomar las siguientes medidas:

- Mantener al paciente en decúbito prono para disminuir la tendencia de aspiración del contenido gástrico a los pulmones.
- Aspiración y lavado contínuo del bolsón esofágico, para impedir aspiración de secreciones.
- Control de la temperatura y función respiratoria, si es posible en incubadora.
- Oxigenoterapia si es necesario.
- Soluciones parenterales de acuerdo con requerimientos hídricos y calóricos. En caso de requerir venodisección, evitar realizar en el lado izquierdo del cuello, por la posibilidad de esofagostomía.
- Descartar otras anomalías asociadas.

En dependencia de la situación del paciente, la cirugía se realiza en varias fases: la primera generalmente es para ligar la fístula e insertar una sonda de gastrostomía, posteriormente se realiza la anastomosis entre los 2 extremos esofágicos (Cuadro 118.1).

Cuadro 118.1. Procedimiento quirúrgico

Se realizará de acuerdo con el tipo de atresia:	
Tipo B	En un solo tiempo realizar abordaje abdominal para gastrostomía y toracotomía derecha con anastomosis esofágica término terminal.
Tipo A	En un solo tiempo, gastrostomía y esofagostomía cervical izquierda. Después del año de edad se realizará sustitución esofágica por colon.
Tipo C	Ligadura y sección de fístula.
Tipos D y E	De acuerdo con la distancia de los cabos esofágicos se elegirá la técnica que será similar al tipo A o B.

En el posoperatorio es necesario:

- Evitar hiperextender el cuello.
- Nebulizaciones para las secreciones, antibióticos y drenaje pleural por 5 días.
- Aspiración suave de secreciones de la faringe, evitando introducir la sonda más de 5 cm de la arcada dentaria para evitar lesión de la anastomosis esofágica.
- Inicio de la alimentación por gastrostomía después de 48 a 72h de la cirugía, preferentemente a goteo continuo, dejando abierta cada 3h por 30 min para la eliminación de aire.
- Realizar esofagograma 10 días después de la cirugía, si existe permeabilidad absoluta, iniciar la vía oral.

Estenosis congénita del esófago

La estenosis esofágica congénita se presenta en el nacimiento, aunque no siempre sintomática en la vida neonatal. Es rara y su incidencia tiende a ser estimada en 1 de cada 25 000 nacimientos.

Dentro de las estenosis esofágicas se reconocen 3 tipos:

- Por hipertrofia segmentaria de las capas musculares y submucosa de la pared esofágica.
- Por membranas o diafragmas.
- Por restos intramurales de tejido traqueobronquial.

CAUSA Y PATOGENIA

Las producidas por restos traqueobronquiales se debe a una alteración en el proceso de separación entre el divertículo respiratorio y el intestino anterior y a que algunas células mesenquimales de la yema pulmonar quedan atrapadas en la pared del esófago en desarrollo. La estenosis resultante se debe a la compresión extrínseca del tejido heterotópico y a la ausencia de elasticidad del cartílago.

CUADRO CLÍNICO

La clínica de estas estenosis suele aparecer cuando se introducen los alimentos sólidos de la dieta; la edad de aparición de los síntomas se sitúa por debajo del año de edad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de estenosis esofágica se realiza por la clínica, la radiología y la endoscopia.

Clínicamente, la estenosis se presenta como disfagia a los sólidos, líquidos o total de acuerdo con su grado.

La radiología precisa la localización, que se puede presentar a cualquier nivel, el aspecto circunferencial, la longitud y la extensión.

La endoscopia define mejor el estado real de la mucosa esofágica supraestenótica, y en ocasiones, el estado anatomopatológico por toma de biopsias de las zonas supraestenótica e infraestenótica puede ser de una ayuda valiosa en el diagnóstico diferencial, en especial en las pépticas e infecciosas. El aspecto endoscópico es un estrechamiento corto, anular, más o menos cerrado, de grado variable, y cuando este es franqueado, la mucosa infraestenótica aparece no inflamada.

TRATAMIENTO

El tratamiento puede realizarse mediante dilataciones o quirúrgicamente. La que se produce por remanentes traqueobronquiales requiere, por lo general, tratamiento quirúrgico; sin embargo, la de membrana, es tratada con dilataciones. La terapia óptima del tipo fibromuscular no está bien aclarada.

Compresión extrínseca del esófago

Las masas que más frecuentemente comprimen el esófago son los ganglios linfáticos aumentados de tamaño en la región situada por debajo de la carina, que pueden ser debidos a tuberculosis, histoplasmosis, otras formas de supuración pulmonar y linfomas. La compresión extrínseca también puede deberse a malformaciones vasculares del mediastino y a quistes de duplicación esofágica.

Anomalías vasculares

Las anomalías vasculares intratorácicas aparecen en el 2 al 3 % de la población. Es muy raro que produzcan síntomas de obstrucción esofágica, a pesar de una evidente compresión vascular demostrada por una radiografía de esófago.

CAUSA

Una arteria subclavia derecha aberrante es la anomalía vascular más frecuente. En estos casos, la arteria subclavia derecha surge del lado izquierdo del arco aórtico y cursa desde el lado inferior izquierdo hasta el lado superior derecho posterior al esófago. Otras anomalías son doble arco aórtico, un arco aórtico derecho con ligamento arterioso izquierdo y una arteria vertebral anómala.

En el arco aórtico derecho: en esta anomalía el arco aórtico se dirige hacia la derecha y, si desciende por el lado derecho de la columna vertebral, suele acompañarse de otras malformaciones cardíacas. Se asocia hasta en el 20 % de los pacientes con tetralogía de Fallot y es frecuente en el tronco arterioso.

Las alteraciones congénitas del arco aórtico y sus ramas principales dan lugar a la formación de anillos vasculares alrededor de la tráquea y el esófago, que crean grados variables de compresión. Las alteraciones más frecuentes son las siguientes:

- Arco aórtico doble.
- Arco aórtico derecho con ligamento arterioso.
- Arteria innominada -tronco braquiocefálico- anómala, que nace más lejos de lo habitual en el arco aórtico.
- Arteria carótida izquierda anómala, que nace más hacia la derecha de lo habitual y pasa por delante de la tráquea.
- Arteria pulmonar izquierda anómala -cabestrillo vascular- , en esta anomalía, el vaso anormal nace de la arteria pulmonar derecha, pasando entre la tráquea y el esófago y comprimiendo a ambos.

Entre el 5 y el 50 % puede existir una cardiopatía congénita asociada, en función del tipo de anomalía vascular.

CUADRO CLÍNICO

En la lactancia, la mayoría de las anomalías vasculares intratorácicas se manifiestan con síntomas respiratorios a partir de la compresión extrínseca del árbol traqueobronquial. Las respiraciones jadeantes tienden a hacerse crónicas y se agravan durante el llanto, la alimentación y al flexionar el cuello. La extensión del cuello mejora la respiración ruidosa. Puede haber vómitos, tos metálica y la neumonía aspirativa con muerte súbita puede ocurrir.

La arteria subclavia derecha aberrante no produce compresión de la tráquea. Sin embargo, más tarde en la infancia o en la adultez puede producir disfagia y regurgitación, debido a la compresión esofágica. Disfagia lusoria es el término que se aplica en estos casos. La disfagia a sólidos es progresiva y se debe a la pinza que hace al esófago la carótida por delante y la subclavia aberrante por detrás.

El arco aórtico derecho sin otras cardiopatías asociadas suele ser asintomático.

DIAGNÓSTICO

En la radiografía de tórax, la tráquea se desvía hacia la izquierda de la línea media, más que hacia la derecha, como sucede en el arco aórtico izquierdo normal.

Una radiografía de esófago muestra una muesca en el borde derecho del esófago, a la altura del arco aórtico.

La ecografía endoscópica, la resonancia magnética, la tomografía computarizada o la arteriografía confirman este diagnóstico.

El diagnóstico de las alteraciones del arco aórtico se confirma mediante la ecocardiografía bidimensional, resonancia magnética o angiografía durante el cateterismo cardíaco. La broncoscopia permite conocer el grado de estenosis de la vía respiratoria.

Dada la frecuencia con que estas lesiones son asintomáticas, es conveniente realizar una manometría y una endoscopia esofágica para excluir otras causas de disfagia. Durante la endoscopia, el pulso radial derecho puede disminuir o desaparecer por la compresión instrumental de la arteria subclavia derecha.

TRATAMIENTO

Los síntomas, generalmente, responden a simples modificaciones de la dieta (consistencia blanda, ración pequeña).

Cuando es necesario, la cirugía libera la obstrucción mediante una nueva anastomosis entre la arteria aberrante y la aorta ascendente.

Se recomienda la cirugía en los pacientes sintomáticos con signos radiológicos de compresión traqueal.

La compresión debida a un arco aórtico derecho y un ligamento arterioso izquierdo se trata mediante la sección de este último.

Cuando los vasos anormales son la arteria innominada o la carótida, es imposible seccionarlos, por lo que la compresión traqueal se alivia mediante la unión de la adventicia de dichos vasos al esternón.

La arteria pulmonar izquierda anómala se secciona en su origen y se reanastomosa a la arteria pulmonar principal, después de pasarla por delante de la tráquea, en el curso de una derivación cardiopulmonar. En esta afección puede existir una traqueomalacia grave, que exige también la reconstrucción de la tráquea.

Duplicaciones esofágicas

Las duplicaciones congénitas del esófago aparecen en 1 de 8 000 nacidos vivos. Surgen como bolsas externas y separadas del intestino primitivo revestidas por epitelio que puede proceder de cualquier parte del intestino y evolucionan para producir estructuras quísticas o tubulares que no se comunican con la luz esofágica y pueden producir compresión del esófago. Dos terceras partes están situadas en el lado derecho del esófago. Es raro que los quistes de duplicación se extiendan más allá del diafragma y comuniquen con el intestino.

La forma quística representa el 80 % de las duplicaciones y, generalmente, son estructuras únicas llenas de líquidos. Se pueden hallar adheridas al esófago o al árbol traqueobronquial en el mediastino posterior.

La duplicación esofágica tubular es menos común que su contrapartida quística, generalmente está localizada en la pared esofágica, paralela a la verdadera luz esofágica, y a diferencia de la duplicación quística, se comunica con la verdadera luz esofágica en cualquiera de los extremos del tubo, o en ambos.

CUADRO CLÍNICO

Algunos quistes se descubren mientras son asintomáticos, y se presentan como una masa mediastinal en una radiografía de tórax o como una lesión submucosa en una radiografía de esófago. Otros se manifiestan con síntomas por compresión del árbol traqueobronquial: tos, dolor torácico, estridor, taquipnea, cianosis o sibilancias y por compresión de la pared esofágica: disfagia, dolor torácico o regurgitación.

Los quistes neuroentéricos son quistes de duplicación esofágica que contienen elementos gliales, suelen acompañarse de malformaciones vertebrales.

Las duplicaciones tubulares, en general, causan dolor torácico, disfagia o regurgitación en la lactancia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la masa quística puede ser confirmado por ecografía endoscópica, resonancia magnética o tomografía axial computarizada del tórax. En las formas tubulares, el diagnóstico se realiza por medio de una radiografía contrastada de esófago o por una endoscopia.

TRATAMIENTO

Raramente, una gran duplicación quística se manifiesta con síntomas respiratorios agudos que ponen en peligro la vida del paciente. En esta circunstancia, la descompresión se puede lograr, de forma urgente, por aspiración con aguja guiada radiológica o endoscópicamente, o mediante la marsupialización interna.

La escisión quirúrgica se prefiere porque confirma el diagnóstico y tiene baja morbilidad, en especial en el adulto para excluir por anatomía patológica otra posible compresión de origen neoplásico.

En la forma tubular está indicada la cirugía reconstructiva para los pacientes sintomáticos.

TRASTORNOS MOTORES DEL ESÓFAGO

Recuento anatomofisiológico

El esófago se origina del intestino primitivo, cuando los 2 surcos laringotraqueales situados en su pared lateral se fusionan y separan el esófago primitivo de la tráquea, aproximadamente entre la 4ta. y 6ta. semana de gestación.

El esófago normal es un tubo muscular, muy distensible, que se extiende desde la faringe hasta la unión gastroesofágica, situada al nivel de las vértebras D11 o D12. En el recién nacido, mide de 10 a 11 cm, alcanzando una longitud de 23 a 25 cm en el adulto.

A lo largo del trayecto, presenta varias zonas de estrechamiento: proximal, al cartílago cricoides; medial, junto al arco aórtico y la ramificación anterior del bronquio proximal izquierdo y la aurícula de ese lado; y distal, cuando atraviesa el diafragma.

Se han identificado mediante registros manométricos 2 áreas de altas presiones intraluminales:

Esfínter esofágico superior (EES): se denomina al segmento de 3 cm de longitud, situado al nivel del músculo cricofaríngeo que se encuentra en el esófago proximal. Este esfínter se relaja y los músculos constrictores de la faringe ayudan a propulsar el alimento al interior del esófago, donde las ondas peristálticas primarias lo conducen hasta el estómago.

Esfínter esofágico inferior (EEI): se denomina al segmento de la musculatura circular de 2 a 4 cm inmediatamente proximal a la unión gastroesofágica anatómica, al nivel del diafragma. Este esfínter impide el reflujo gastroesofágico, pero se relaja durante la deglución para permitir la entrada del alimento al estómago.

En el esófago se pueden verificar 3 tipos de ondas. Las ondas primarias se inician con la deglución y están asociadas con la contracción faríngea y la relajación del EES. Las ondas secundarias se inician por la distensión intraluminal (bolo o balón) y sirven para vaciar el esófago de los residuos de alimentos o del contenido gástrico; no están acompañadas por cambios faríngeos o del EES. Ambos tipos de ondas, las primarias y las secundarias, vacían el esófago mediante impulsos propulsores. Las ondas terciarias son contracciones espontáneas en el cuerpo esofágico, no tienen función peristáltica y son patológicas si aparecen en gran número, pudiendo producir dolor torácico.

El músculo estriado del esófago superior es totalmente dependiente de la actividad excitatoria del nervio vago para la peristalsis primaria y secundaria. El músculo liso no está inervado directamente por el vago, más bien a través de sinapsis en la submucosa y plexos mientéricos.

La pared del esófago está formada por la mucosa, la submucosa, la muscular propia y la adventicia, de la

misma forma que la organización anatómica general del aparato gastrointestinal. La muscular propia de los 6 a 8 cm proximales del órgano contiene también fibras musculares estriadas, procedentes del cricofaríngeo; esta característica explica las disfunciones de la motilidad esofágica asociadas a las enfermedades del músculo esquelético.

A diferencia del resto del aparato gastrointestinal, la mayor parte del esófago carece de serosa. En el mediastino, adquiere una gran importancia su estrecha vecindad anatómica con las importantes vísceras torácicas, pues facilita la diseminación de las infecciones y tumores esofágicos hacia el mediastino posterior.

Funciones del esófago

Consisten en permitir el paso de los alimentos líquidos y sólidos desde la faringe hasta el estómago y evitar el reflujo del contenido gástrico. Esto se realiza en coordinación con la deglución: una onda de contracción peristáltica, la relajación del EEI en previsión de dicha onda, y el cierre del EEI después del reflejo de la deglución.

Se plantea que existe deglución intraútero en la 20ª. semana del embarazo, mientras que la succión y la deglución parecen hallarse coordinadas hacia la 33 ó 34 semanas de gestación. El recién nacido a término muestra breves episodios de succión seguidos de deglución. Al cabo de unos días (o de semanas si es pretérmino) es capaz de tragar y respirar de forma rítmica y coordinada durante la succión.

Trastornos motores del esófago

La función esofágica normal resulta de numerosos mecanismos de control que interactúan, que no solo regulan las actividades que surgen de la continuidad esofágica con el resto del intestino, sino que también relacionan íntimamente al esófago con otros sistemas y órganos, como el sistema nervioso central, el corazón y los pulmones. Cuando los defectos en los mecanismos de control son lo suficientemente significativos como para producir síntomas o anormalidades determinadas en las pruebas de la función motora, existe un trastorno motor. En algunas circunstancias, las enfermedades de un nervio o de un músculo, bien identificadas, interfieren con la función esofágica. En otros casos, los trastornos motores parecen ser una consecuencia de la alteración del aparato neuromuscular que se normaliza con el tiempo, posiblemente sin un tratamiento específico (Cuadro 118.2).

Cuadro 118.2. Trastornos motores que afectan predominantemente el músculo estriado del esófago

• Disfunción cricofaríngea	
– Trastornos del tono en reposo:	Hipertensión Hipotensión
– Trastornos en la relajación:	Relajación incompleta (Acalasia) Cierre prematuro Relajación retardada
• Enfermedades no esofágicas	
– Enfermedades neurológicas:	
Trastornos del sistema nervioso autónomo:	Disautonomía familiar
Parálisis cerebral	
Enfermedad neurona motora:	Parálisis bulbar Parálisis del nervio laríngeo
Enfermedades desmielinizantes:	Esclerosis múltiple
Accidentes cerebrovasculares	
Poliomielitis	
– Enfermedades neuromusculares:	Miastenia gravis Botulismo
– Enfermedades musculares	
Distrofias musculares:	Distrofia muscular miotónica Distrofia muscular oculofaríngea
Miopatías inflamatorias:	Dermatomiositis Poliomiositis

Disfunción del músculo cricofaríngeo

Cuando hay una disfunción cricofaríngea los síntomas usualmente aparecen precozmente al nacer o en los primeros meses de vida. Los problemas del músculo cricofaríngeo se presentan usualmente como trastornos de la fase faríngea de la deglución y por lo tanto, son difíciles de diferenciar. Los síntomas usuales, aspiraciones repetidas y atragantamiento, son un riesgo para la vida. Se debe sospechar en niños con acúmulo de saliva en la parte posterior de la faringe.

La evaluación de la disfunción motora de la unión faringoesofágica sugiere 2 defectos mayores de la motilidad del esfínter esofágico superior (EES): trastornos en el tono en reposo del esfínter y trastornos en la relajación del esfínter.

Trastornos en el tono en reposo del EES

Hipertensión cricofaríngea: Hay reportes en que la presión del EES ha sido encontrada elevada en pacientes con sensación de globo en la faringe, aunque estos hallazgos no han sido constantes en todos los pacientes. Como los síntomas clínicos y radiológicos de retención a este nivel no siempre se corresponden con una presión aumentada del EES, es necesario hacer el

diagnóstico diferencial por manometría con pacientes con un EES fisiológicamente grande o aumentado de tamaño por fibrosis.

Hipotensión cricofaríngea: El cierre tónico del cricofaríngeo es debido a actividad tónica neuromuscular; una variedad de trastornos neuromusculares pueden disminuir la presión del EES. Estos incluyen esclerosis lateral amiotrófica, miastenias gravis, distrofia muscular oculofaríngea, distrofia miotónica y poliomiosistis.

DIAGNÓSTICO

No está claramente definida la significación clínica de la hipotensión del EES. Es posible que permita el paso del aire hacia el aparato gastrointestinal durante la respiración, y predispone a la aspiración taqueobronquial del contenido esofágico.

Esta hipotensión puede ser diagnosticada por manometría y radiográficamente cuando la debilidad del EES es extrema.

Trastornos en la relajación del cricofaríngeo (EES)

Tres tipos de trastornos de la relajación del cricofaríngeo han sido descritos (relajación incompleta, cierre prematuro y relajación retardada); todos estos trastornos pueden provocar disfagia orofaríngea y deben considerarse por separado.

Relajación incompleta del cricofaríngeo (acalasia cricofaríngea): los pacientes con acalasia cricofaríngea muestran una relajación incompleta del EES después de la mayoría de las degluciones. Radiográficamente se caracteriza por una identación horizontal en la pared posterior del esófago, el bario pasa muy lentamente y se observa poca relajación del músculo cricofaríngeo; a veces la obstrucción funcional es completa y nada de bario pasa al esófago.

Los estudios manométricos han confirmado esta relajación cricofaríngea incompleta en algunos pacientes, mientras en otros el EES se ha relajado normalmente. La razón de la discrepancia entre estos hallazgos radiológicos y manométricos no está clara, pudiera estar relacionada con la dificultad para estudiar esta región. En niños, la mayoría de los estudios han revelado por videofluoroscopia relajación anormal, aunque también en algunos han coincidido con la manometría.

En una serie de 15 niños, en 12 los síntomas comenzaron poco después del nacimiento, estos eran: anorexia, congestión de la orofaringe, atragantamiento, tos y reflujo nasal. Por falta de sospecha, en la mayoría de los casos se hizo el diagnóstico al final del primer año. Todos los pacientes se diagnosticaron radiográficamente y en los 5 a los que se les realizaron estudios manométricos, se demostró la falta de relajación.

Es interesante apuntar que 10 de los 15 pacientes tenían una enfermedad asociada: 4, mielomeningocele; y 6, anomalías congénitas asociadas con el sistema nervioso central. La acalasia cricofaríngea también se ha reportado en niños con el síndrome de Down.

Cierre prematuro del cricofaríngeo: en estudios manométricos a niños, se encontraron 2 pacientes con contracción faríngea mantenida con respecto a la relajación cricofaríngea, se encontraron 2 con relajación cricofaríngea incompleta y 1 tenía incoordinación cricofaríngea y falla para relajar. Todos tenían RGE, y 1 también tenía relajación incompleta del EES. En todos los casos de relajación incompleta, el estudio con bario se reportó como normal; los 5 pacientes tenían severas dificultades para la deglución y 3 tenían asociado un síndrome con retardo mental.

Otros reportes de casos de incoordinación cricofaríngea en niños se han publicado. Algunos autores han descrito una "incoordinación cricofaríngea transitoria" que puede ocurrir en el período de recién nacido.

Los rasgos clínicos son similares a los de la fístula traqueoesofágica o a la hendidura laringotraqueoesofágica, el diagnóstico se ha hecho radiológicamente. Esta "incoordinación" se manifiesta usualmente desde el nacimiento y aunque la succión es normal, los niños pueden atragantarse y hasta aspirar. De cualquier manera, la naturaleza del problema no ha sido definida por manometría.

Los atragantamientos y las aspiraciones a repetición pueden ser un riesgo para la vida. El curso clínico es variable, y aunque tiende a ser progresivo, con complicaciones respiratorias, con reportes de muerte por aspiración, y problemas nutricionales de severidad creciente, se ha descrito la mejoría espontánea, particularmente en aquellos en los que no se encontraron anomalías asociadas. Aunque se sabe que algunos de estos niños se "sobreponen" a su incoordinación, una cuidadosa atención debe ser prestada al estado nutricional. La alimentación con cuchara o por gabaje puede requerirse hasta que los pacientes tengan 6 meses de edad, momento en que los síntomas usualmente desaparecen.

En un estudio necrópsico se demostró marcada dilatación de la faringe por encima del área de obstrucción e hipertrofia de los constrictores faríngeos. Se reportó aganglionosis del tercio proximal del esófago, pero no del distal.

Relajación retardada del cricofaríngeo: si el reflejo de relajación del cricofaríngeo está retardado, el contenido faríngeo es propulsado hacia el esófago superior antes que el EES se abra. Se ha sugerido que una demora de la apertura del cricofaríngeo de más de un tercio de segundo está asociada con aspiración pulmonar. En niños con disautonomía familiar (síndrome de Riley Day), la apertura del cricofaríngeo está retardada, pero

una vez que el esfínter se abre, su apertura es completa (a diferencia de los pacientes con acalasia cricofaríngea). En 11 pacientes con síndrome de Riley Day se realizaron cuidadosos estudios radiológicos que también demostraron que ellos tienen motilidad esofágica alterada, aunque se sugirió que la causa mayor de esta incapacidad era la anormalidad cricofaríngea, y otros han sugerido que la coordinación afectada del músculo cricofaríngeo es la que crea el problema. No se realizaron estudios manométricos en estos pacientes.

La relajación cricofaríngea retardada se describió manométricamente en 2 niños en los que se observó salivación después de la administración de nitrazepán. Esta salivación era secundaria a la relajación cricofaríngea retardada, esto proporcionó evidencia directa de que la incoordinación cricofaríngea puede ser secundaria a administración de drogas y sugiere que la manometría debe ser considerada en pacientes bajo tratamiento con nitrazepán que tienen problemas para la alimentación o neumonía aspirativa.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las alteraciones de la deglución en niños tiene 2 objetivos: control del trastorno primario y mejorar el estado de la nutrición.

Desde las bujías hasta la cirugía, la experiencia en niños con estos tratamientos es muy limitada. La dilatación exitosa con bujías se ha realizado en casos de acalasia e incoordinación cricofaríngea. Algunos autores apuntan que, en contraste con los adultos, hasta una sola dilatación en lactantes y niños puede tener éxito en aliviar los síntomas. Se han reportados casos, tanto de acalasia como de incoordinación cricofaríngea, a los cuales se les ha realizado miotomía cricofaríngea con éxito y buenos resultados en un seguimiento a corto plazo. Aun así, por la posibilidad de la mejoría espontánea y la buena respuesta con la dilatación, debe adoptarse una conducta conservadora, con un apoyo nutricional agresivo y dilataciones en aquellos pacientes con un compromiso severo, reservando la cirugía para los pacientes con dificultad y que no respondan a la conducta descrita.

Enfermedades que afectan la porción de músculo estriado del esófago

Muchas enfermedades pueden producir disfagia secundaria al compromiso bucofaríngeo (Cuadro 118.2). Estas enfermedades pueden producir anormalidades de la lengua, músculos faríngeos, músculos cricofaríngeos, esófago superior, y a veces de las porciones más bajas del esófago. Por tanto, el origen específico de la dificultad de la deglución puede ser muy complejo, comprometiendo múltiples factores. Ahora describiremos brevemente algunas de estas enfermedades que tienen mayor relevancia en la edad pediátrica.

Enfermedades neurológicas

Enfermedad de la neurona motora: la parálisis bulbar ocurre por afectación degenerativa o por otras causas (procedimientos neuroquirúrgicos y tumores que involucran el tallo cerebral) y conlleva la parálisis de la lengua y la faringe, lo cual produce anormalidades en las fases bucal y faríngea de la deglución. Puede ocurrir en niños y en los lactantes es usualmente supranuclear. Los síntomas frecuentes son dificultad en la succión y en la deglución, y babeo notorio.

El reflejo mentoniano tiende a ser exagerado lo que constituye una sospecha diagnóstica, usualmente se desarrolla un cuadro de parálisis cerebral difusa y espasticidad. En la forma clínica de parálisis bulbar que involucra las neuronas motoras inferiores usualmente hay pobre succión y regurgitación nasal de la fórmula.

Si la parálisis bulbar del facial está asociada con diplejia facial es lo que constituye el síndrome de Mobius.

La parálisis selectiva del nervio laríngeo se ha reportado con disfagia y alteraciones de la motilidad esofágica. La recuperación ocurre usualmente al final del primer año.

Poliomielitis: la poliomielitis bulbar puede causar disfagia, la cual se piensa es debida a la parálisis faríngea. Esta disfagia sería parte del síndrome postpolio que aparece décadas después del ataque inicial..

Otros trastornos neurológicos: la dificultad en la deglución es común en pacientes con esclerosis múltiple. En un estudio se reportó en 55 % de los pacientes, también se ha reportado disfunción del cricofaríngeo. Aunque los accidentes cerebrovasculares son una rara condición en niños, la disfagia transitoria, o persistente, es una manifestación frecuente y puede ser el síntoma predominante. Estos problemas ocurren cuando la lesión involucra el centro de la deglución o el núcleo motor que controla la hipofaringe.

Enfermedades neuromusculares

Miastenia gravis: es un trastorno de la placa terminal motora, afecta a la musculatura esofágica estriada y tiene manifestaciones clínicas que recuerdan a las manifestaciones miopáticas y distróficas involucrando a la misma región. El efecto característico es fatiga a los esfuerzos repetidos de los músculos esqueléticos, deteriora la transferencia faringoesofágica sucesiva con las degluciones repetidas, o a medida que progresa el alimento. En niños esta puede presentarse en tres formas clínicas: miastenia gravis transitoria neonatal, miastenia

gravis persistente neonatal y miastenia gravis juvenil, la forma más común.

CUADRO CLÍNICO

Disfagia característica, debido a que al comienzo la deglución es normal y posteriormente se hace progresiva la dificultad en cada deglución, atragantamiento y aspiración son las manifestaciones clínicas más frecuente de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Manométricamente muestra aumento de la amplitud de las contracciones peristálticas, mayormente en el esófago superior.

La debilidad del esófago proximal puede ser evidente solo con degluciones repetidas y la disfunción cricofaríngea casi nunca ocurre en estos pacientes.

Los hechos que distinguen esta enfermedad es la recuperación de las alteraciones clínicas y manométricas con el reposo, para permitir la reacumulación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas, o con la administración de drogas anticolinesterasa.

La administración de cloruro de edrofonio (Tensilon) en una dosis de 0,2 mg/kg, produce rápida pero transitoria recuperación de los síntomas clínicos, radiológicos y manométricos. Puede ser utilizada como prueba diagnóstica en pacientes con debilidad faríngea de causa desconocida, particularmente cuando la ptosis parpebral está presente.

Botulismo: los síntomas son el resultado de la unión irreversible de la toxina botulínica a las terminales colinérgicas periféricas, con la subsiguiente, esto impide la liberación de acetilcolina en las sinapsis preganglionar, posganglionar, y neuromuscular. En lactantes, el síndrome se caracteriza por debilidad muscular periférica, hipotonía, depresión respiratoria y dificultad en la succión y la deglución. La dificultad en la deglución y la constipación con frecuencia son hallazgos iniciales cuyo significado puede pasar inadvertido. En estudios de motilidad esofágica en 4 lactantes, se observó que el mayor efecto de la toxina fue la disrupción de la función del EES y de la peristalsis del esófago proximal. Es de interés que la toxina botulínica no tuvo un efecto significativo en el EEI ni en el esófago distal.

Enfermedades musculares

Distrofias musculares: la disfagia es infrecuente en la mayoría de las formas de distrofia muscular, excepto en 2 tipos relativamente raros: la distrofia muscular miotónica y la distrofia oculofaríngea, esta última no aparece en la edad pediátrica.

La distrofia muscular miotónica comienza en la edad adulta, aunque puede aparecer en la infancia o en la adolescencia con frecuencia. Se caracteriza por hipotonía muscular, pérdida de la fuerza muscular, alopecia frontal, atrofia testicular y cataratas. La debilidad de los músculos faríngeos es muy frecuentemente encontrado en estos pacientes, aunque solo en la mitad ocurren síntomas relacionados.

Usualmente, sin embargo, la hipotonía u otras evidencias de la enfermedad están presentes de 2 a 15 años antes del comienzo de la disfagia. La disfagia en estos pacientes puede comprometer tanto al músculo estriado como al liso.

DIAGNÓSTICO

La debilidad de la contracción faríngea es el hecho predominante y se revela en la radiografía como éstasis de bario e hipomotilidad. El EES puede ser incompetente y es responsable por la aparición de una columna de bario continua en la faringe y en el esófago superior.

Estudios manométricos revelan disminución de la presión basal EES y en la amplitud de las contracciones faríngeas y cricofaríngeas.

Miopatías inflamatorias: en las enfermedades sistémicas en las cuales hay una inflamación del músculo esquelético, usualmente también se afectan el músculo estriado de la faringe y del esófago. La disfagia es un síntoma frecuente en estos pacientes.

DIAGNÓSTICO

Estudios manométricos han revelado disminución de la presión cricofaríngea, con relajación normal del esfínter y poca amplitud de la contracción de la faringe y del tercio superior del esófago. Recientemente ha sido reportado que estos pacientes pueden tener anormalidades manométricas en el esófago distal.

TRATAMIENTO

Se ha sugerido que estos signos responden a la administración de esteroides.

Logeman describió sistemáticamente 3 categorías de tratamiento para mejorar la función deglutoria:

Estrategias compensatorias que eliminan los síntomas, pero no cambian directamente la fisiología de la deglución. Estas son adaptaciones de la cabeza y del cuerpo y modificaciones en la consistencia y el volumen de los alimentos y en la frecuencia de las ingestiones.

Las terapéuticas indirectas se indican para mejorar los controles neuromusculares necesarios para la deglución sin producir una deglución verdadera; ejemplo de esto son los programas para ejercitar la coordinación de la lengua y la masticación.

Las terapéuticas directas, en realidad, intentan cambiar la fisiología deglutoria; los tratamientos médicos para las enfermedades primarias, las prótesis maxilofaciales

y la miotomía cricofaríngea son eficaces en algunas circunstancias.

En algunos pacientes se requiere tratamiento quirúrgico.

ACALASIA

El término acalasia significa "imposibilidad para relajar". En los casos idiopáticos de acalasia se cree que esta relajación incompleta del esfínter esofágico inferior (EEI) es de causa neurogénica, específicamente por el hecho de que los nervios inhibitorios posganglionares están ausentes, reducidos en números o disfuncionales.

Los signos característicos de la patología del esófago distal son:

- Aumento de la presión del EEI.
- Relajación incompleta o ausente del EEI a la deglución.
- Ausencia de contracciones de las ondas progresivas esofágicas.

La acalasia es el trastorno motor más reconocido del esófago distal, con una incidencia general de 1 en 10 000, y una incidencia pediátrica de 1 a 3 en un millón, debido a que menos del 5 % de los pacientes comienzan antes de la adolescencia. En 167 pacientes pediátricos, 67 % tenían más de 6 años de edad, 22 % entre 1 y 5 años, 15 % entre 30 días y 1 año y 5,3 % menos de 30 días; el paciente más joven reportado fue un neonato de 14 días de nacido pretérmino de 900 g. En la edad pediátrica la preponderancia por sexo no es relevante. Ninguna distribución familiar se ha podido demostrar, pero se ha reportado acalasia en gemelos monocigóticos con un intervalo de desarrollo de la enfermedad de 12 años, y la enfermedad se ha reportado en hijos y parientes cercanos.

CAUSA

La causa de la acalasia permanece desconocida. Aunque se ha postulado una causa viral, el examen con microscopio electrónico del nervio vago y del plexo intramural no revelaron partículas virales; los productos genómicos virales no se identifican constantemente en los plexos; y las características epidemiológicas no sugieren una causa infecciosa. Las influencias genéticas también parecen contribuir solo en forma mínima en este trastorno. La información sugiere que hay anticuerpos contra las neuronas mientéricas en casi la mitad de los pacientes con acalasia, lo que genera la posibilidad de que se trate de un proceso autoinmune.

FISIOPATOLOGÍA

Existen numerosas teorías en relación con la patogénesis de la acalasia, que sugieren que el defecto es neurogénico, miogénico u hormonal.

En cuanto a la teoría hormonal se piensa que los trastornos de la motilidad podrían ser secundarios a defectos en la transmisión sináptica o neuromuscular, debido a defectos en la síntesis del transmisor, en su liberación o en su metabolismo.

En cuanto a la teoría miogénica se cree que el engrosamiento encontrado en el EEI se debe a la neuropatía subyacente.

La teoría neurogénica es la más importante por el respaldo anatomopatológico y de estudios fisiológicos experimentales, en base a la presencia de la lesión neural. Al examen del plexo nervioso esofágico intramural se ha demostrado un menor número de células ganglionares no adrenérgicas, no colinérgicas inhibitorias, probablemente el defecto anatomopatológico de mayor transcendencia. El infiltrado inflamatorio crónico en el plexo mientérico y los cambios degenerativos en la fibra muscular lisa o en las fibras nerviosas son hallazgos frecuentes, pero inconstantes.

En niños predominan células ganglionares ausentes y algunos autores describen histología normal o adecuado número de células ganglionares con fibrosis perineural extensa.

También se han demostrado alteraciones neuropáticas extraesofágicas como los cambios degenerativos de las ramas vagales esofágicas y en los ganglios del núcleo motor dorsal del vago.

Se ha reportado una ausencia o disminución del péptido intestinal vasoactivo (VIP, transmisor neural involucrado en la relajación del EEI).

Los estudios fisiológicos confirman la denervación del segmento del músculo liso del esófago en los pacientes con acalasia.

CUADRO CLÍNICO

Se presenta de forma insidiosa con una duración promedio de los síntomas previos al diagnóstico de 2 años (rango: 1 mes a 8 años).

Los síntomas más prominentes son disfagia y vómitos. Vómitos, disfagia, pérdida de peso, falla en el crecimiento y regurgitación nocturna están presentes en más de la mitad de los pacientes.

La disfagia ocurre inicialmente a los sólidos, y termina con dificultad en la ingestión de los líquidos, empeora con las situaciones de estrés emocional o la alimentación rápida.

El vómito es común y puede recordar la bulimia, los pacientes inducen el vómito para aliviar la plenitud posprandial en la región retroesternal. Por lo general, es de comida no digerida en estado de putrefacción; en los lactantes la leche se vomita sin formar coágulos y no ácida.

Síntomas de disfagia, vómitos y lentitud en la alimentación, predominan en los niños mayores. El

atragantamiento, la tos, neumonías recurrentes y malnutrición, son más prominentes en lactantes y preescolares, en estas edades, por el predominio del problema respiratorio y la regurgitación, el diagnóstico se superpone con aquellos que padecen de condiciones más comunes como el reflujo gastroesofágico. La muerte súbita se ha reportado en estas edades.

En el cuadro 118.3 se reportan los síntomas más frecuentes en 159 niños en 12 series pediátricas. En Cuba, en la sección pediátrica del Instituto de Gastroenterología, *E. García* y col. reportaron 12 pacientes que todos comenzaron después de los 5 años, de ellos el 75 % entre 5 y 9 años, de ambos sexos con ligero predominio del femenino. La disfagia y los vómitos, 75 % respectivamente fueron las manifestaciones predominantes, seguidas del dolor retroesternal y la malnutrición en el 33 %.

Cuadro 118.3. Síntomas clínicos en 159 niños con acalasia

Síntomas	**%**
Vómitos	86,2
Disfagia	79,8
Pérdida de peso	68,3
Falla en el crecimiento	56,2
Regurgitación nocturna	52,0
Dolor subesternal	36,5
Tos nocturna	33,1
Neumonías recurrentes	27,1
Odinofagia	16,5

DIAGNÓSTICO

Radiología: en el estudio radiológico simple del tórax los signos son: nivel hidroaéreo en el esófago, mediastino ensanchado y ausencia de aire en el estómago. El estudio del aparato digestivo superior contrastado con bario muestra un grado variable de dilatación esofágica, pudiendo no existir en los estadios tempranos de la enfermedad, con ausencia de relajación del EEI descrito como apariencia en pico o punta de lápiz; si la dilatación esofágica es severa el esófago ocupa todo el mediastino en forma de S (esófago sigmoideo). Ocasionalmente, un divertículo epifrénico puede ser observado.

Endoscopia: el estudio endoscópico corrobora la dilatación y atonía del cuerpo esofágico y un EEI cerrado que no distiende con la insuflación de aire durante el procedimiento, el instrumento pasa a través del esfínter hacia el estómago con una presión suave. Se hace con doble propósito: descartar varias de las enfermedades que pueden imitar una acalasia (carcinoma o leiomioma); evaluar la mucosa esofágica antes de la manipulación terapéutica, buscando infección o inflamación, relacionados con éstasis del contenido esofágico, lesiones por fármacos o candidiasis.

Motilidad esofágica: es el estudio de elección para el diagnóstico de la acalasia y provee información cuantitativa acerca de la severidad de la enfermedad y su respuesta al tratamiento. Son 4 los hallazgos manométricos característicos de la acalasia, mas para el diagnóstico es necesaria la ausencia de peristalsis esofágica, los otros criterios con frecuencia se cumplen, pero no se requieren. Estos son:

- Aumento de la presión del EEI: aunque se describe con frecuencia elevada hasta el doble de lo normal, existen suficientes pacientes acalásicos sin alteraciones de la presión del EEI para que una presión normal del esfínter no excluya el diagnóstico. En niños también se observa esta variabilidad; se ha registrado en un neonato una presión del EEI de 40 mm Hg (el doble del valor de un adulto normal).
- Ausencia de la peristalsis esofágica: esta falta de peristalsis esofágica es la marca distintiva de la enfermedad, usualmente la aperistalsis involucra todo el cuerpo del esófago, habiéndose descrito ondas terciarias de baja amplitud. Si la amplitud de estas contracciones terciarias es mayor que 50 ó 60 mm de Hg, o si 3 o más ondas de presión aparecen como respuesta a una deglución, la condición se denomina comúnmente acalasia vigorosa.
- Relajación incompleta o anormal de EEI: es considerado un hallazgo clásico y constante de la acalasia, lo usual en pacientes con acalasia es una relajación menor del 30 % de la que ocurre en las personas normales, no obstante, en estudios realizados se han encontrado pacientes con relajación completa del EEI, estos pacientes presentaban signos y síntomas que hacían sospechar un estadio temprano de la enfermedad y en una evolución de 2 años presentaron los signos manométricos característicos.
- Presión intraesofágica elevada comparada con la intragástrica: es el resultado de la obstrucción funcional al nivel del EEI y es una pista útil para el diagnóstico. En un estudio de 50 pacientes con acalasia, en 45 la presión esofágica fue 6,1 mm Hg más alta que la presión fúndica.

Estos signos se comportan después del tratamiento de la siguiente manera: la presión del EEI es baja; su relajación permanece incompleta, aunque es posible observar relajación completa después de una deglución; si regresa o no la peristalsis después de un tratamiento exitoso aún permanece controversial, al no solucionar el tratamiento el trastorno de la motilidad subyacente, siempre se ha asumido que la terapia es paliativa, en el mejor de los casos y que el defecto en la peristalsis es permanente, "este regreso de la peristalsis" se ha explicado como

la reducción del diámetro del esófago (permitiendo que el catéter de perfusión detecte las ondas de presión) como resultado de la dilatación del EEI o de la cirugía, más que a una regresión del proceso degenerativo de las estructuras neurógenas del esófago.

Gammagrafía nuclear: el método más común involucra la ingestión de una comida sólida marcada con Tecnecio 99, también la prueba puede ser realizada con la ingestión de líquido. Es un método simple y no invasivo para verificar el vaciamiento esofágico, en particular antes y después de la terapia.

Pruebas provocativas: son 2 métodos del pasado que se utilizaron para el diagnóstico de la acalasia. La prueba de la metacolina, que induce un aumento marcado de la presión intraesofágica, y la administración de octopétido de colecistoquinina (CCK-8).

La prueba de la metacolina está contraindicada en pacientes con asma y enfermedades del corazón, patologías frecuentes en la edad pediátrica, y los efectos colinérgicos colaterales y el dolor no justifican su uso de rutina. La prueba de la CCK-8 no ha sido utilizada en niños y el rol exacto en la clínica pediátrica de ambas pruebas provocativas está aún por determinar, por lo que su uso debe ser evitado.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El predominio de los vómitos y la pérdida de peso en algunos pacientes hace necesario tener en cuenta el reflujo gastroesofágico, la estenosis distal u otros trastornos de la motilidad esofágica.

El adenocarcinoma del estómago y otras neoplasias malignas y benignas se han asociado con acalasia en adultos, y en 2 niños con diagnóstico clínico de acalasia se demostró leyiomiomas del esófago distal. La endoscopia del aparato digestivo superior y la biopsia mucosa son los métodos de elección para excluir estas patologías.

Recientemente, en pacientes con diagnóstico original de anorexia nerviosa se demostró manométricamente la presencia de acalasia. En un estudio se investigó la actividad motora esofágica en 30 pacientes que cumplían los criterios estándar para la definición de anorexia nerviosa y se encontró que 7 tenían acalasia. El análisis de sus datos mostró que la disfagia a los sólidos y a los líquidos, así como el vómito espontáneo y la regurgitación, eran más comunes en estos pacientes. Es importante hacer hincapié que ante la sospecha de anorexia nerviosa primaria en todo paciente pediátrico debe realizarse una cuidadosa verificación de la función del aparato digestivo superior y en especial de la actividad motora esofágica.

En áreas endémicas, particularmente en América del Sur, es común la infestación por *Tripanosoma cruzi*, este parásito al causar la enfermedad de Chagas destruye el plexo mientérico y produce una acalasia secundaria.

También se ha asociado con la acalasia el síndome autosómico recesivo que incluye sordera, vitiligo, baja estatura, debilidad muscular, síndrome de alacrimia (síndrome triple A o síndrome de Allgrove: acalasia, alacrimia e insuficiencia adrenal) e intensidad corticotrópica.

TRATAMIENTO

Ya sea con drogas, dilatación o cirugía, la piedra angular de la terapia es el alivio de la obstrucción funcional del EEI. La dieta y la nutrición juegan un papel adicional y son importantes en pacientes con falla en el crecimiento y extrema pérdida de peso. Una dieta blanda, comer en posición erguida y dormir con la cabecera elevada, estimula el vaciado esofágico.

Farmacoterapia: las drogas anticolinérgicas no tienen ningún valor.

Los nitratos, como el dinitrato de isosorbide (dosis: 5 a 10 mg/1,73m^{2}sc) tienen el efecto de relajar el músculo liso; y los bloqueadores de los canales de calcio como la nifedipina (dosis: 60 mg/1,73m^{2}sc ó 0,6 a 0,9 mg/kg/día) son indirectamente responsables, a través del calcio, de la actividad de las miofibrillas y de la relajación muscular. Por lo tanto, parece lógico el uso de estos 2 tipos de fármacos en la reducción de la presión del EEI.

Para alcanzar los máximos beneficios terapéuticos, estos fármacos deben administrarse por vía sublingual inmediatamente antes de las comidas.

Ambos han demostrado provocar una relajación significativa del EEI en pacientes con acalasia y ha permitido a la mayoría de los pacientes ingerir comidas normales. Esta mejoría se ha confirmado por manometría y gammagrafia del tránsito esofágico. El uso a largo plazo del dinitrato de isosorbide se asocia con una alta incidencia de efectos secundarios, en particular cefalea en hasta un tercio de los pacientes. Lo anterior más una falla temprana o tardía en la respuesta de los pacientes a esta droga, eleva al 50 % el número de pacientes que han tenido problemas con este tratamiento. En una investigación 15 pacientes adultos que recibieron esta terapia de 8 a 15 meses y en 5 fue exitosa. En el caso de la nifedipina, en un reporte de su uso a largo plazo dos tercios de los pacientes respondieron excelentemente y se reportaron pocos efectos secundarios (dilatación venosa, inflamación de los tobillos, calor, e hipotensión sistémica en un caso) que aparecían inmediatamente después de la ingestión de la droga y que en todos los casos con la continuación de la terapia desaparecían o disminuían en severidad. Al comparar, se puede concluir que la nifedipina, a pesar de que no logra una mejoría sintomática como lo logra el dinitrato de isosorbide, por

sus escasos, moderados y transitorios efectos secundarios y por su elevado nivel de respuesta en número de pacientes, es el fármaco de elección en pediatría. Los candidatos serán pacientes con condiciones médicas que interfieran con la dilatación pneumática o la miotomía.

Inyección de toxina botulínica: la toxina botulínica de tipo A deriva de la fermentación controlada del *Clostridium botulinum,* esta toxina se une a receptores neuronales colinérgicos presinápticos, pasa al interior del axón e interfiere irreversiblemente con la liberación de acetilcolina. La inyección endoscópica de 80 U de toxina botulínica, en forma circunferencial al nivel del EEI en la pared esofágica, reduce el tono basal del EEI y mejora los síntomas. El 90 % de los pacientes tiene una respuesta beneficiosa inicial, pero en muchos de los respondedores iniciales, los síntomas reaparecen en un año, esto se debe a los nuevos brotes axonales que permiten el retorno de la comunicación neuromuscular. La primera descripción fue en 1994. Hasta el momento, el uso de esta nueva técnica en las edades pediátricas tempranas es muy limitado. No se ha utilizado en nuestro país.

Dilatación del EEI: la utilización de bujías ha caído en desuso, pues produce mejorías transitorias, a lo sumo por varios días. El uso de balón para la dilatación neumática es el método de elección para dilatar el EEI, su éxito aparentemente depende de múltiples variables, tales como el diámetro del dilatador, la duración de la insuflación y el número de dilataciones. La influencia de estas variables sobre el resultado no es lo suficientemente concluyente como para establecer modelos estándar. Una dilatación exitosa se asocia a dolor torácico y algo de sangre en el dilatador. La dilatación neumática tiene una respuesta terapéutica duradera, no proporcionada por la farmacoterapia ni la toxina botulínica. Las principales complicaciones son: perforación, 1,8 %; fiebre y derrame pleural, 4 %; complicaciones más raras son: dolor persistente, empiema y hematoma orofaríngeo.

Cirugía: desde la miotomía de Heller hasta su variación más actual -la miotomía por vía laparoscópica-, tienen como objetivo la disminución de la presión en reposo del EEI sin comprometer completamente su competencia contra el RGE. En adultos, los resultados satisfactorios son del 80 %; en niños se reportan resultados similares y no se reporta mortalidad, sí, un 1,4 % de perforación y casos raros de hemorragia, adherencias, atelectasia y empiema.

En estudios prospectivos, el reflujo gastroesofágico posmiotomía se reporta del 10 al 60 %, aumentando la incidencia a mayor tiempo (años) de evolución. Esta incidencia está en relación con la longitud de la miotomía, debe ser lo suficientemente larga para aliviar la obstrucción, pero no tan larga como para permitir excesivo RGE.

Dilatación neumática versus cirugía: ni la inyección de toxina botulínica ni la dilatación con balón pneumática disminuyen la posibilidad de éxito de una posible miotomía posterior; por lo tanto, estos 2 procedimientos menos invasivos, seguros y con una menor estadía hospitalaria deben ser siempre evaluados antes de la cirugía.

Después de la terapia, usualmente no es necesario repetir la manometría esofágica, siempre y cuando los síntomas hayan desaparecido.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO

El reflujo gastroesofágico (RGE) es el retorno frecuente del contenido gástrico hacia el esófago debido a la disfunción del esfínter esofágico inferior. Puede tratarse de un fenómeno fisiológico dependiente de la edad en la mayoría de los casos y excepcionalmente es un problema patológico con morbilidad significativa. Constituye un motivo frecuente de preocupación para los padres y de consulta médica. Generalmente no causa complicaciones.

EPIDEMIOLOGÍA

Constituye una de las afecciones clínicas que compromete el aparato gastrointestinal con mayor prevalencia, las cifras de incidencia y prevalencia se basan más en estimaciones que en datos reales. La prevalencia en estudios realizados por monitorización de pH en lactantes seleccionados al azar, informan el 8 %.

Afecta a ambos sexos aproximadamente en una proporción igual. En nuestro país en un estudio realizado por *Blanco Rabasa y col*., se estudiaron 100 pacientes con el diagnóstico de RGE: 52 fueron del sexo masculino y 48 del femenino.

Se presenta con frecuencia en la lactancia, también en escolares de mayor edad y en adolescentes, donde los síntomas empeoran durante el ejercicio, el estrés y la obesidad. En estudio realizado por *Blanco Rabasa y col*, el 89 % de los pacientes presentó los síntomas antes de los 6 meses de edad, el 7 % entre 6 meses y 1 año, predominando en los menores de 1 año, con solo 4 % en el grupo de 1-4 años.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS

Después de pasar el alimento por la boca y la orofaringe durante las fases oral y faríngea de la deglución penetra en el esófago y es conducido en dirección distal por la onda peristáltica.

El cardias es la zona de unión del esófago con el estómago, este posee un músculo circular que lo cierra y lo abre, el esfínter esofágico inferior (EEI). Cuando se ingiere un alimento este esfínter abre el cardias permitiendo su paso hacia el estómago. Durante la digestión, el cardias se cierra para evitar que el contenido gástrico (ácido, alimentos digeridos y otras sustancias lesivas) pase al esófago causándole daño, y si por determinados factores esto no se produce, se origina el RGE, que puede ser solo hasta el esófago o llegar incluso a la boca.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del RGE es compleja debido a su causa multifactorial. Los mecanismos responsables de su aparición se clasifican en 3 grupos:

- Factores permisivos: Provocan el reflujo y constituyen el evento primario que favorece la enfermedad.
- Factores agresivos: Permiten que el líquido refluido sea nocivo para la mucosa esofágica y se produzca la lesión.
- Factores defensivos: Reducen o anulan el potencial del líquido refluido.

La barrera antirreflujo (BAR) es una zona compleja que se encuentra en la unión gastroesofágica y previene el paso del contenido gástrico al esófago. Esta barrera está fundamentalmente constituida por la presión intrínseca del EEI, y su función se complementa con una serie de estructuras anatómicas que actúan a ese nivel.

Existen una serie de factores que condicionan la aparición del RGE cuando la BAR es incompetente, entre los que se encuentran:

- Hipotensión del EEI.
- Relajación transitoria del EEI.
- Factores no esfinterianos.
- Mediadores de la lesión hística
- Aclaramiento esofágico.
- Resistencia de la mucosa al reflujo.
- Influencia del sueño.

Hipotensión del esfínter esofágico inferior. Hace años se consideraba que era el principal mecanismo por el que se producía el reflujo, sin embargo, hoy se conoce que solo es responsable de aproximadamente el 20 % de los episodios de esta enfermedad. En individuos normales, el tono en reposo del EEI varía de 10 a 30 mm Hg, durante el período posprandial tiene la presión más baja y durante la noche alcanza el nivel más elevado. Una presión menor de 5 mm Hg o ausente puede ser la responsable de los episodios de reflujo.

El 20 al 50 % de los autores apoyan la hipótesis de una neuropatía vagal como causa de esta enfermedad, otros sustentan que la hipotonía se deba a alteraciones de la musculatura, como en la esclerodermia, o alteraciones anatómicas, como modificaciones de la longitud del esfínter o la ausencia de su porción intraabdominal. Es raro que la hipotensión del EEI sea el único mecanismo causal, pues esta situación no es una anomalía permanente ni estable. Existen una serie de sustancias que modifican la presión del EEI (Cuadro 118.4).

Cuadro 118.4. Sustancias que modifican el esfínter esofágico inferior (EEI)

Sustancias	Aumentan la presión del EEI	Disminuyen la presión del EEI
Hormonas	Gastrina Motilina Sustancia P	Secretina Colecistoquinina Glucagón Somatostatina Polipéptido inhibidor gástrico Polipéptido intestinal vasoactivo Progesterona
Neuroagentes	Agonistas α adrenérgicos Antagonista β adrenérgicos Agonistas colinérgicos	Antagonistas α adrenérgicos Agonista β adrenérgicos Antagonistas colinérgicos
Alimentos	Proteína Café Sustancia alcalina	Grasa Chocolate Etanol Menta
Otros	Histamina Antiácidos Metoclopramida Domperidona Prostaglandina F Cisaprida	Teofilina Prostaglandina E_2 e I_2 Serotonina Meperidina Morfina Dopamina Bloqueadores de los canales de calcio Diazepam Barbitúricos

Relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI): es cada vez más evidente que las relajaciones del EEI son responsables de la gran mayoría de los episodios de reflujo, originando alrededor del 60 al 80 % de estos episodios. Las RTEEI son un fenómeno fisiológico que puede acompañarse o no de reflujo. En condiciones normales, los mecanismos que controlan las RTEEI son el nivel de conciencia y la postura corporal, la distensión de la pared gástrica es el estímulo principal que las desencadena. Está probado que el RGE es más frecuente después de comidas copiosas.

Factores no esfinterianos: a pesar que el EEI es el principal mecanismo en la competencia de la barrera antirreflujo existen otros factores anatómicos de la unión esofagogástrica que influyen sobre la función del esfínter: el diafragma crural, el ligamento frenoesofágico, la longitud total del EEI y su porción intraabdominal. En situaciones donde la presión intraabdominal aumenta, el RGE se manifiesta y los síntomas mejoran después de la eliminación de la causa, que produjo el aumento de presión, ejemplo de estas causas la obesidad y la constipación. Durante el esfuerzo se produce la falla de la contracción del diafragma crural, lo que origina el aumento rápido y marcado de la presión gástrica.

En la mayoría de las ocasiones no puede determinarse la causa de la incompetencia del EEI (disfunción primaria) y en algunos pacientes se conoce su causa y no se puede determinar el mecanismo de acción, como en la esclerodermia, formas clínicas del síndrome de pseudobstrucción crónica, y lesión quirúrgica del esfínter.

Mediadores de la lesión hística: el contenido gástrico lesiona la mucosa esofágica y cuanto más prolongado es el contacto, más severo es el daño. El agente agresivo principal en el RGE es el ácido clorhídrico, por lo que en la mayoría de los casos la lesión esofágica se debe a la exposición excesiva de la mucosa a los iones H^+, y a la pepsina del jugo gástrico (reflujo ácido, pH < 4). El ácido clorhídrico actúa directamente afectando las células epiteliales, y la pepsina, a través de su actividad proteolítica, que tiene lugar a un pH de 1,5 a 2,5. Con menor frecuencia, el reflujo es el resultado de la mezcla del jugo gástrico con cantidades variables de bilis y secreción pancreática (reflujo mixto, pH entre 4 y 7), relacionándose con la mayor frecuencia y gravedad de las complicaciones. La acción detergente de la bilis puede lesionar directamente la mucosa, pero su principal mecanismo de acción es aumentando la retrodifusión de iones H^+ al romper la barrera mucosa del esófago, las enzimas proteolíticas pancreáticas dañan directamente la mucosa. En raras ocasiones, en pacientes después de resecciones gástricas o con anaclorhidria, el reflujo puede ser alcalino (pH>7,5) lo que confirma la capacidad lesiva de la bilis y de la secreción pancreática presentes en el contenido duodenal.

La infección por *Helicobacter pylori* (Hp) tiene escasa relevancia como factor lesivo para el RGE, actualmente, esta relación es controversial, los criterios actuales sugieren un efecto protector del Hp en el RGE.

Aclaramiento esofágico: la prolongación del aclaramiento esofágico constituye el tiempo que la mucosa permanece acidificada a un pH inferior a 4 después del reflujo. Es la capacidad del esófago para disminuir el tiempo de contacto de la mucosa esofágica con el material refluido y la gravedad de los síntomas y consta de 2 fases:

- Aclaramiento de volumen (expulsa casi todo el contenido esofágico): peristaltismo esofágico.
- Aclaramiento del ácido residual (neutraliza el ácido remanente de la fase inicial): salivación.

En los pacientes con RGE se presentan trastornos de la motilidad esofágica dados por hipotonía del EEI y una ausencia o debilidad de las ondas peristálticas. Además, disminuye el reflejo esofagosalival que se produce después de ponerse en contacto el ácido con la mucosa, constituyendo un estímulo para la secreción salival. También durante el sueño disminuye la secreción salival y la frecuencia de las degluciones. Algunos fármacos como los anticolinérgicos, disminuyen la peristalsis, la presión del EEI y la salivación, por lo que deben contraindicarse en estos pacientes.

Resistencia de la mucosa esofágica: el epitelio esofágico posee una capacidad de defensa intrínseca frente al poder agresivo del material refluido desde el estómago, aunque no tan potente como la barrera mucosa gástrica. Sus mecanismos se dividen en factores preepiteliales, epiteliales y posepiteliales.

El epitelio escamoso constituye la barrera estructural más importante de la retrodifusión de H^+ tanto al nivel celular como en los espacios intercelulares. En la figura 118.3 aparecen todos los mecanismos epiteliales por los que se protege la mucosa, la capacidad de las células de la capa basal para proliferar, reparan el daño ocasionado por la lesión esofágica.

El flujo sanguíneo mucoso esofágico tiene un efecto citoprotector por el aporte de diversas sustancias, por la capacidad que tiene el torrente circulatorio de diluir y arrastrar los iones H^+ presentes en la submucosa. En el esófago las prostaglandinas no ejercen el efecto protector que ejercen en la mucosa gastroduodenal.



Fig. 118.3. Resistencia a la mucosa esofágica

Influencia del sueño: durante el sueño están abolidas las RTEEI, que son el mecanismo principal del reflujo. Los episodios de reflujo nocturno se producen en fases de vigilia. Por otra parte, en este período se encuentra notablemente disminuida la producción salival y la frecuencia de las degluciones, lo que provoca un aumento de la exposición de la mucosa esofágica al material refluido. Además se produce una mayor agresividad por aumento de la concentración de pepsina y bilis.

PATOGENIA

La exposición prolongada de la mucosa esofágica a los componentes del jugo gástrico y biliopancreático conduce a la ruptura de la barrera epitelial y con ella la retrodifusión aumentada de H^+. Cuando estos alcanzan una concentración crítica en el interior de la mucosa y submucosa, ponen en marcha una respuesta funcional e inflamatoria. La primera produce trastornos motores que en algunos pacientes puede originar dolor torácico y disfagia. La respuesta inflamatoria originará una serie de eventos que se observan en la figura 118.4. La reparación del daño hístico estará determinado por la persistencia y gravedad del reflujo.

CAUSA

El reflujo se presenta en situaciones donde aumenta la presión abdominal, como la tos, el llanto y la defecación, cuando se coloca una sonda de gastrostomía, probablemente porque altera la angulación del esófago al introducirse en el estómago; en las esofagitis por los descensos espontáneos y frecuentes de la presión del EEI; también por la pequeña capacidad como reservorio del estómago del lactante como sucede en los pretérminos, entre otros.

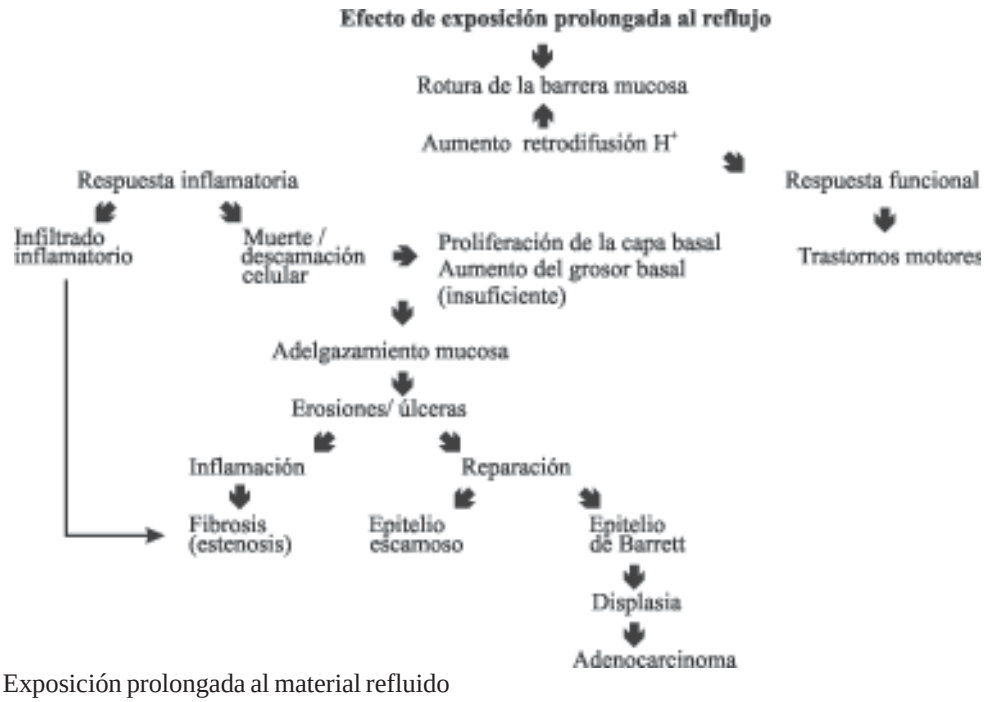


Fig. 118.4. Exposición prolongada al material refluido

El reflujo no ha sido anteriormente clasificado como una enfermedad hereditaria, sin embargo, algunos reportes sugieren que un componente genético puede contribuir a la incidencia del RGE especialmente en las formas crónicas y severas donde se presenta con una herencia autosómica dominante con alta penetrancia y el gen responsable se encuentra en el cromosoma 13q14.

CUADRO CLÍNICO

El espectro de manifestaciones clínicas del RGE es muy amplio y está dado por síntomas digestivos y extradigestivos. Muchos de los pacientes que tienen síntomas de RGE, crecen normalmente, no necesitan maniobras diagnósticas ni terapéuticas, excepto el interrogatorio y una exploración física cuidadosa.

- Síntomas digestivos, son los más frecuentes: regurgitaciones, vómitos, hematemesis, rumiación, pirosis, disfagia y trastornos de la deglución. Las regurgitaciones y los vómitos se observan en más del 90 % del lactante con RGE. Las primeras se producen sin esfuerzo y sin participación diafragmática durante y después de la toma de alimentos, en especial de líquidos. Son anormales por la frecuencia y la facilidad con que se producen con los cambios de posición, deben distinguirse de las regurgitaciones pequeñas posprandiales que ocurren de manera inmediata de forma fisiológica. En la mayoría de los lactantes desaparecen entre los 9 y 24 meses. Los vómitos implican una participación diafragmática, son provocados por un esfuerzo, a veces por el llanto, muchas veces son seguidos por regurgitaciones, son predominantemente nocturnos. Las hemorragias digestivas responden a una esofagitis o gastritis asociada y se producen del 20 al 30 % de los casos, son esencialmente hematemesis ligeras y excepcionalmente llevan a un colapso periférico. La rumiación o mericismo es un cuadro de deglución del material regurgitado acompañado de movimientos repetitivos de la cabeza y de trastornos nutricionales y náuseas repetidas, muchas veces provocadas por los dedos o la lengua. Se ha observado asociado con el síndrome de Sandifer. Se presenta en niños con retraso mental, o con un ambiente afectivo inadecuado, en algunos casos por estadías prolongadas en unidades de cuidados intensivos. La radiografía con contraste baritado demuestra habitualmente el RGE o una hernia del hiato, y excluye otras lesiones del aparato digestivo. El tratamiento quirúrgico antirreflujo cura generalmente los síntomas, en los niños que no responden a un tratamiento médico intensivo. La pirosis y la disfagia es difícil de evaluar, se puede sospechar en los lactantes que rechazan los alimentos o lloran, evidenciando una sensación dolorosa. Los problemas de la deglución son observados en el 5 % de las formas neonatales y en el 1 % del niño mayor.
- Síntomas extradigestivos: pueden ser nutricionales, respiratorios y neurológicos.
- Síntomas nutricionales: el rechazo a los alimentos ocasiona enlentecimiento o retraso del crecimiento ponderal (peso y talla). Se ha comprobado que cuando el RGE se presenta entre 3 y 15 meses, en 31 % se produce retraso ponderal de menos de 2 desviaciones estándar. En el período neonatal se observa deshidratación. La anemia, consecuencia clásica de las hemorragias digestivas, es un hecho poco frecuente, se caracteriza por ser microcítica hipocrómica.
- Síntomas respiratorios: están dados por la proximidad anatómica de la tráquea con el esófago. Las bronconeumopatías a repetición tienen una frecuencia variable, entre 8 y 60 %, se presenta generalmente antes de los 3 primeros años de edad. Se localizan sobre todo en el lóbulo medio del pulmón derecho. También con una frecuencia del 50 al 60 %, las bronquitis a repetición, y el síndrome asmatiforme. Aún no se sabe si el reflujo es un agente causal o es consecuencia de un mayor esfuerzo respiratorio o de la tos. La asociación de reflujo gastroesofágico y síntomas respiratorios es bien conocida. El mecanismo por el cual se asocian estos hechos y la frecuencia con la que el reflujo patológico está presente en pacientes asmáticos no se conoce con precisión. El reflujo gastroesofágico podría producir asma por microaspiración del contenido gástrico hacia el árbol bronquial o por un mecanismo indirecto de broncoconstricción inducido por la presencia de ácido en el esófago y mediado por vía vagal.
- Los problemas otorrinolaríngeos como las otitis a repetición, laringitis, ronquera y la laringomalacia, se observan. La hiperinsuflación y la tos crónica pueden predisponer al reflujo en los pacientes portadores de una fibrosis quística del páncreas. Después del tratamiento, las manifestaciones respiratorias asociadas al RGE se mejoran o desaparecen.
- Síntomas neurológicos: se presentan crisis de llanto, problemas de sueño, episodios pseudopsiquiátricos que se asocian a la sintomatología dolorosa. El síndrome de Sandifer se caracteriza por presentar asociado al RGE una hernia hiatal; una posición anormal de la cabeza y el cuello que da la impresión de una tortícolis, con movimientos de extensión, en la posición de opistótonos como actitud antálgica para disminuir la pirosis producida por la esofagitis; asimetría facial y anormalidades de la forma del cráneo. Estos movimientos se acentúan durante y posteriormente

a la ingestión de alimentos y cesan en el sueño. Se puede acompañar de otalgia recurrente y erosiones dentales en niños de mayor edad. Mejora con el tratamiento médico y quirúrgico.

- Período neonatal: a esta edad es difícil distinguir entre un reflujo fisiológico y uno patológico. Generalmente se manifiesta de manera severa a través de 3 formas clínicas:
  – Emetizante: se produce alrededor del 74 % de los neonatos. Los vómitos van asociados a anorexia y problemas de la deglución.
  – Hemorrágica: se presenta en el 20 % de los casos en forma de hematemesis después de los 10 primeros días de vida. Corresponden con las 2/3 partes de los casos de esofagitis severa y más raramente a lesiones inflamatorias bajas.
  – Extradigestiva: dado por manifestaciones respiratorias y neurológicas severas que se acompañan de apnea, cuadros de sofocación, crisis de cianosis; otras veces se manifiesta por hipotonía marcada, convulsiones, distrés respiratorio y quintas de tos después del biberón.

Para establecer las características clínicas y sus diferencias en los grupos de edades, el RGE se clasifica en:

- RGE funcional. Es considerado cuando los niños evolucionan satisfactoriamente y no presentan complicaciones. Las regurgitaciones por lo general se inician antes de los 3 meses de edad y es la única manifestación. Son raras durante el sueño, pero se pueden presentar en períodos de vigilia nocturno; el contenido eliminado se produce sin esfuerzo, no es bilioso, por lo general es pequeño. Es posible que se produzca desde 20 a 30 veces al día, sobre todo en lactantes de muy corta edad, y la frecuencia suele disminuir durante el segundo semestre de la vida, con la introducción de alimentos sólidos y la adopción de una postura más erecta, desapareciendo por lo general entre los 9 y 24 meses de vida. Las enfermedades intercurrentes (otitis media, gastroenteritis agudas, infecciones respiratorias) pueden exacerbar las regurgitaciones.
- RGE patológico primario. Se presenta en niños de todas las edades, los lactantes con reflujo funcional en sus inicios, pueden posteriormente ser portadores de RGE patológico, si los síntomas no se resuelven con el tiempo o se producen complicaciones. Se puede manifestar con síntomas diversos, entre los que se encuentran: vómitos de gran frecuencia, malnutrición, enfermedades respiratorias, esofagitis o sus complicaciones. En los lactantes, el volumen perdido cada día por los vómitos evita un aumento normal de peso y talla, suelen presentar síntomas dolorosos que hacen sospechar cólicos, están irritables por la esofagitis, en algunos aparece rechazo a la alimentación. Los vómitos, a diferencia del anterior, suelen producirse de manera prolongada durante el sueño. En los pacientes mayores de 1 año de edad disminuye la frecuencia de las regurgitaciones y no se quejan de pirosis, síntoma típico del escolar y adolescente, por lo que se les ha denominado RGE silencioso. En pacientes de mayor edad se presentan disfagia, anemia por la pérdida de sangre por la esofagitis y erosión del esmalte en la cara interna de los dientes. En los escolares y adolescentes el síntoma principal es la pirosis con empeoramiento con el ejercicio, estrés, obesidad y el RGE puede reaparecer después de interrumpido el tratamiento. Al igual que en los adultos, cada vez hay más pruebas de que el RGE se asocia a síntomas laríngeos (tos crónica, disfonía, carraspera, dolor de garganta), los que se presentan durante el sueño favorecidos por los períodos prolongados de acidificación faríngea. El síndrome de Sandifer se puede presentar como síntoma de este reflujo en lactantes y niños. Aún hay controversias acerca de la participación del RGE en la producción de enfermedades de las vías respiratorias bajas en lactantes y niños, pero estudios recientes sugieren su participación en la enfermedad reactiva no alérgica, la neumonía recurrente y la bronquitis y al menos una participación agravante en la neumopatía en niños con asma de origen alérgico y en la fibrosis quística del páncreas.
- RGE patológico secundario. Son los pacientes con una patología específica que favorece el RGE. El síntoma fundamental son los vómitos recurrentes y la causa dependerá del trastorno primario. En el cuadro 118.5, se muestran las causas más frecuentes; así por ejemplo los vómitos en pacientes con anormalidades del sistema nervioso central (SNC) pueden ser el resultado del aumento de la presión intracraneal, disfunción cerebelosa o estimulación directa del centro del vómito del bulbo raquídeo. Los trastornos metabólicos con frecuencia generan subproductos metabólicos anormales y tóxicos para el SNC. No hay una explicación clara del reflujo en niños que tienen una parálisis cerebral con minusvalías intensas. Se reportan vómitos recurrentes en el 15 % de los niños con retraso mental-motor importante, cuando se obtienen registros de pH esofágico, se encuentran estudios anormales hasta en 80 %. Se señalan algunas anormalidades en estos pacientes que puedan relacionarse con la alta incidencia del RGE: la falta de coordinación motora bucal es frecuente y evita la deglución eficaz de amortiguador salival, lo que retrasa la eliminación de ácido, favoreciendo la esofagitis; las deformidades esqueléticas, en

especial la escoliosis progresiva, pueden causar retraso del vaciamiento gástrico y aparición de hernia hiatal, la posición supina crónica es frecuente en estos niños con retraso que no deambulan, factor que favorece episodios de reflujo y retrasa la eliminación de ácido. Además, las anormalidades del desarrollo autónomo visceral pueden tener efectos sobre el esfínter esofágico inferior y la función motora del esófago. Los vómitos en los síndromes genéticos son inexplicables, pudiendo aplicarse las mismas consideraciones que para la parálisis cerebral. Dado que el reflujo ocurre ante retraso mental profundo, es posible que los síntomas de reflujo, en especial dolor, pasen inadvertidos por muchos años.

COMPLICACIONES

Pueden ir desde una preocupación paterna sin efectos nocivos para el niño hasta la esofagitis grave, con estenosis, afectación pulmonar en forma de neumonía recidivante, síndrome abortado o casi consumado de muerte súbita del lactante, tos nocturna y retraso del ritmo de crecimiento y de la ganancia de peso.

Cuando se presenta la esofagitis, la magnitud depende del grado de incompetencia del EEI que dio lugar al reflujo, la acidez del contenido gástrico refluido y el tiempo que tarde en abandonar el esófago. La formación de estenosis puede ser consecuencia del reflujo repetido y no-tratado del paciente con esofagitis. La hemorragia por esofagitis provoca anemia ferropénica (Fig. 118.5).

El esófago de Barrett es una complicación rara, aparición de epitelio columnar en sustitución del escamoso normal del esófago. Es de gran importancia pronóstica pues el 10 % puede evolucionar al adenocarcinoma. Al diagnosticar tempranamente esta entidad e imponer tratamiento médico o quirúrgico se impide su aparición.

DIAGNÓSTICO

Historia clínica: el aspecto de mayor importancia en la valoración de niños con síntomas que sugieren RGE es el interrogatorio completo donde se precisará antecedentes familiares de enfermedad, las manifestaciones clínicas de presentación y su relación con la dieta. Este debe excluir la posibilidad de que se trate de RGE secundario.

Cuadro 118.5. Trastornos que originan reflujo gastroesofágico patológico secundario

Anatómicos
Bucofaríngeos: Paladar hendido, úvula alargada, macroglosia,
Esofágicos: Fístula traqueoesofágica antes y después de reparada, estenosis congénita, compresiones, duplicación, divertículos.
Otros: Páncreas anular, quiste del colédoco.

Sistema Nervioso Central
Anatómicos: Hidrocefalia, lesiones intracraneales expansivas, y malformaciones congénitas
Infecciosos: CMV, rubéola, toxoplasmosis, virus del herpes congénitos, encefalitis aguda y crónica adquirida; absceso cerebral.
Toxinas: Kernicterus, abuso de drogas materna.

Síndromes genéticos
Trisomías 21, 13, y 18.
Síndrome del maullido.
Disautonomía familiar.

Genéticos/Metabólicos
Defectos del metabolismo carbohidratos
• Galactosemia.
• Intolerancia a la fructosa.

Defectos del metabolismo de aminoácidos
• Fenilcetonuria.
• Defectos del ciclo de la urea.
• Síndrome de acidemia láctica.

Acidemia orgánica
• Acidemia: glutárica, propiónica, isovalérica

Trastornos de la oxigenación de ácidos grasos
• Síndrome de deficiencia de carnitina.
• Deficiencia de acetil CoA deshidrogenasa lípida de cadena media y larga (ACDM y ACDL).

Enfermedades por almacenamiento lisosómico
• Mucopolisacaridosis, lipidosis y mucolipidosis

Trastornos peroxisómicos
• Enfermedad de Zelweger.
• Leucodistrofia suprarrenal.

Hiperplasia suprarrenal congénita

Infecciones y enfermedades inflamatorias
Esofagitis: candida, herpes, HIV.
Sepsis urinaria.
Pancreatitis.
Hepatitis, tos ferina.
Giningivitis, amigdalitis, estomatitis crónica.

Enfermedad péptica
Úlcera gástrica o duodenal en lactantes.

Trastornos neuromusculares
Trastornos degenerativos de la sustancia gris y blanca.
Distrofias musculares: genéticas, metabólicas, tóxicas.
Seudoobstrucción intestinal.
Acalasia esofágica.

Diversos
Insuficiencia cardíaca congestiva crónica.
Bulimia, rumiación, globo histérico y otros trastornos psiquiátricos.
Síndrome de Munchausen.
Alergia alimentaria.
Toxicidad farmacológica

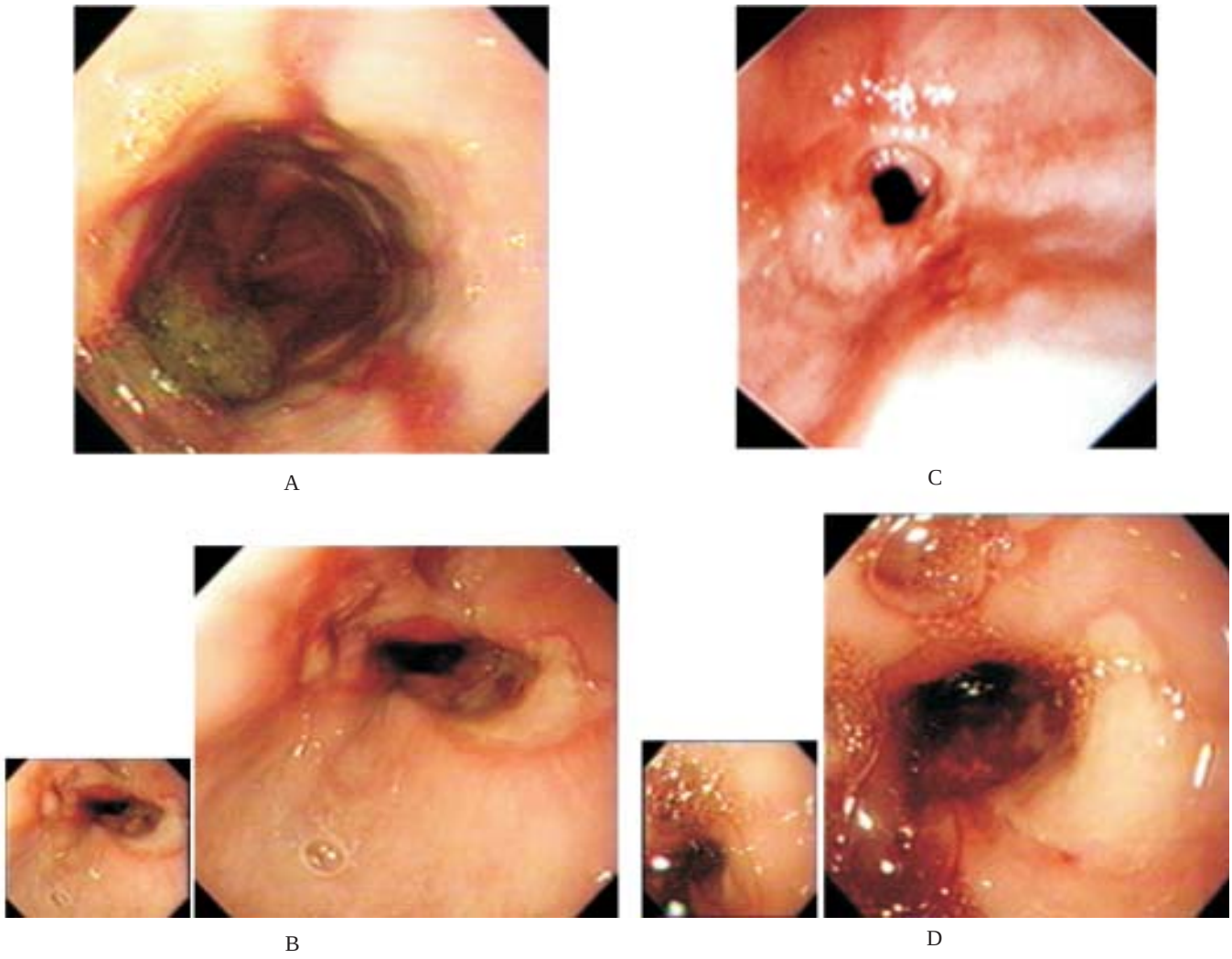


Fig. 118.5. Complicaciones de la ERGE: A. Esofagitis de reflujo. B. Estenosis péptica. C. Úlcera esofágica. D. Hemorragia.

Se realizará un examen físico minucioso de todos los sistemas, se evaluará el crecimiento y desarrollo anterior y actual, se debe observar al lactante con sospecha de reflujo durante una o más de las alimentaciones.

Pruebas de laboratorio: no hay pruebas sanguíneas, urinarias o de heces que permitan confirmar el diagnóstico de reflujo funcional o patológico primario. Sin embargo, algunas pruebas de laboratorio simples pueden ser útiles para establecer si es probable que haya reflujo patológico secundario. Por ejemplo: la identificación de grasas en heces en un lactante que vomita y tenga tos hace pensar en una fibrosis quística, la acidosis hiperclorémica y la presencia de sustancias reductoras en la orina de un recién nacido que vomita puede orientar al diagnóstico de galactosemia, entre otros.

Si el enfermo tiene menos de 12 meses de edad y muestra crecimiento y desarrollo normales; y no hay anormalidades en las pruebas simples de laboratorio, ni regurgitaciones posprandiales recurrentes, puede hacerse el diagnóstico presuntivo de RGE funcional y se impone tratamiento conservador; si por el contrario el interrogatorio no es típico, hay anormalidades en el examen físico, o en las pruebas de laboratorio, sugiere un RGE patológico primario, pudiendo requerirse más estudios para confirmar el diagnóstico antes de imponer tratamiento.

Los métodos diagnósticos específicos deben adaptarse al diagnóstico sospechado. Todos tienen sus ventajas y desventajas.

Radiología contrastada de esófago, estómago y duodeno: utilizada con frecuencia antiguamente para estudiar el RGE en lactantes, actualmente no hay criterios aceptados para el diagnóstico y ha tomado un papel secundario. Esta técnica constituye un método sensible pero poco específico, ya que en muchos niños con síntomas mínimos de reflujo o sin ellos, refluye parte del

bario al estómago; por ejemplo, el temor, el llanto, el frío y la aerofagia retrasan el vaciamiento gástrico y pueden favorecer el reflujo durante la realización de este proceder diagnóstico. Además, la papilla de bario es una sustancia inerte y no activa ninguno de los mecanismos receptores del duodeno que tienden a modular el vaciamiento gástrico, por lo que no es útil para valorar su velocidad.

La radiología está indicada en niños con sospecha de reflujo para excluir las causas de malformaciones anatómicas que originan vómitos repetitivos, como las estenosis pilóricas, malrotación intestinal, y obstrucción distal del duodeno.

Puede ser útil para explorar trastornos de la deglución realizando una inspección cuidadosa de la bucofaringe y el área cricofaríngea, y detectar estrecheces y cuerpo extraños en la parte alta del esófago que puedan pasar inadvertidos. Muchas veces no tiene sensibilidad para confirmar el diagnóstico de esofagitis, pero sí mostrar signos de enfermedad crónica como dilatación de la luz, irregularidad de la mucosa, ulceraciones o divertículos y vaciamiento tardío. También puede a través de este examen, obtenerse información para el diagnóstico de reflujo patológico secundario.

Manometría esofágica: teniendo en cuenta que la función del esfínter esofágico inferior y el aclaramiento ácido intervienen en la patogénesis del reflujo, es lógico pensar que esta técnica sea útil para el diagnóstico de reflujo al medir los gradientes de presión. La presión del EEI anormal baja es menor de 5 mm Hg.

Esta técnica en el estudio de RGE tiene 2 indicaciones principales:

- Antes de realizar la pHmetría, es el método más exacto para localizar el EEI con el fin de colocar correctamente el electrodo 5 cm por encima de este.
- Permite detectar alteraciones funcionales cuando es necesaria la cirugía antirreflujo, pues los pacientes que presenten un marcado hipoperistaltismo pueden tener mayor frecuencia de secuelas posoperatorias como disfagia, mientras que los mejores resultados se esperan en los casos con peristaltismo normal y esfínter inferior con presión baja.

Prueba de pH esofágico de 24h: consiste en la colocación por vía nasal de un electrodo en el cuerpo esofágico durante 12 a 24h. Se detectan los cambios de pH y el registro de estas modificaciones, permitiendo cuantificar el reflujo.

El diagnóstico de reflujo se hace cuando el pH intraesofágico es inferior a 4, ya que se ha demostrado que por encima de este pH se inactiva el 80 % del pepsinógeno y por debajo se inicia la sensación de pirosis, además, es el nivel que mejor establece la diferencia entre sujetos normales y sintomáticos. También se utiliza una escala que mide varios parámetros entre los que se encuentran:

- Tiempo total de exposición ácida.
- Tiempo de reflujo en bipedestación.
- Tiempo de reflujo en decúbito.
- Número de episodios de reflujo.
- Número de episodios mayores de 5 min.
- Duración del episodio más prolongado.

A cada uno de ellos se le da un valor en función de su importancia, de ellos se obtiene una puntuación. Teniendo en cuenta esta puntuación se han establecido los criterios de Boyle para diagnosticar el RGE cuando 2 de 6 de los parámetros son patológicos (Cuadro 118.6).

Cuadro 118.6. Criterios diagnósticos de la pHmetría esofágica

Medición de pH esofágico	**Criterios diagnósticos**
Frecuencia de reflujo-hora	>1,5 episodios /hora
Porcentaje de tiempo en que el pH<4	>6 %
No. de episodios >5 min	>0,3 episodios/h vigilada
Porcentaje de episodios >5 min	>12 %
Tiempo promedio de eliminación de ácido (aclaramiento esofágico)	>4 min
Episodio de RGE más prolongado	>20 min

El tiempo promedio de eliminación de ácido = (total de minutos en que el pH<4) entre (número de episodios de RGE). RGE patológico = 2 o más criterios anormales.

JT Boyle. Gastroesophageal reflux in the pediatric patient. Gastroenterol Clin North Am 1989; 18:315.

Se sabe que los sujetos normales tienen escasos episodios de reflujo, que suelen presentarse en la bipedestación, son cortos, por lo que excepcionalmente duran más de 5 min, sin embargo, en pacientes con lesiones más graves o con mal aclaramiento esofágico, el reflujo se presenta durante el decúbito y con mayor duración. Este método tiene una sensibilidad y especificidad alrededor del 90 % para el diagnóstico de reflujo.

La pHmetría de 24h se considera la prueba más exacta para el diagnóstico de RGE. Es el único procedimiento que detecta las relajaciones transitorias espontáneas inadecuadas del EEI, base de la fisiopatología del RGE. Es más sensible y específica y está indicada en las siguientes situaciones:

- Enfermos con síntomas ambiguos de reflujo.
- Enfermos sin esofagitis que son refractarios al tratamiento convencional y se consideran tributarios de otros tipos de terapia como la quirúrgica.

- Para establecer la relación del RGE con síntomas atípicos como dolor torácico, asma, crisis de apnea, bradicardia, cólicos, sofocación.
- Previo a cirugía antirreflujo.
- Como pronóstico de la respuesta al tratamiento médico de la esofagitis.

Desventajas:
- Los niños toleran poco la intubación nasoesofágica, por lo que no está indicada en lactantes con antecedentes y valoraciones anteriores que sugieren la posibilidad de reflujo funcional.
- Detecta únicamente episodios que originan un cambio en el pH esofágico y no identifica el volumen del material refluido en la porción distal de esófago.
- A menudo no detecta el fluido ácido durante el período posprandial porque muchos alimentos ingeridos amortiguan la acidez estomacal y con ello modifican la capacidad de la sonda de pH para identificar crisis de reflujo.

Impedanciometría: la impedanciometría intraluminal multicanal es otra técnica para diagnosticar RGE que se basa en los cambios de impedancia eléctrica entre 2 segmentos. Tiene la ventaja de ser independiente del pH intraesofágico, por lo que puede detectar reflujo ácido y no ácido, precisar la dirección anterógrada o retrógrada del bolo alimenticio, la eficiencia del aclaración esofágico y la función motora del esófago y detectar muchos eventos de reflujo que no es posible conseguir con la determinación de 24h del pH intraesofágico. Ambos estudios no se excluyen sino que se complementan.

Endoscopia digestiva superior y biopsia de esófago: la valoración endoscópica del niño con reflujo que presenta síntomas ligeros y un crecimiento y desarrollo normal no está justificada por muchos autores sin antes poner tratamiento conservador; no obstante, se incrementa cada vez más su uso.

La endoscopia puede ser de gran utilidad para definir las causas de reflujo patológico y tratarlas, también se emplea en los casos en los que se sospeche una esofagitis, donde se toma una muestra de la mucosa esofágica para biopsia y de esta manera se valora la intensidad de la esofagitis.

Sin embargo, el hecho de que una esofagoscopia resulte normal no excluye la existencia de reflujo patológico; hasta en el 40 % de los pacientes con síntomas de RGE no se encuentran signos endoscópicos de esofagitis. Por otra parte, la presencia de esofagitis no indica necesariamente la existencia de RGE, ya que agentes infecciosos o tóxicos pueden producir también inflamación de la mucosa esofágica.

Los cambios que se producen en el RGE son la lesión epitelial generalmente acompañados por infiltración neutrófila o eosinófila de la mucosa, puede observarse también linfocitos en los espacios intercelulares del epitelio. Menos de 10 a 15 eosinófilos por campo apoyan el diagnóstico de RGE y más de 15 debe hacer pensar en esofagitis eosinofílica o alergia a la proteína de la leche de vaca. Cuando se asocia a esofagitis, se producen úlceras y erosión epitelial que al repararse originan estenosis péptica.

Gammagrafía gastroesofágica: el sulfuro coloidal de tecnecio (Tc99m) permanece estable en el jugo gástrico. Usualmente se mezcla con leche o con la fórmula alimentaria administrada al lactante. En ocasiones, se mezcla con jugo de manzana o con dextrosa en agua al 5 %.

Es una técnica no invasiva para el diagnóstico de reflujo y tiene limitaciones y ventajas. Permite conocer la aspiración posprandial pulmonar, siendo su mayor utilidad.

TRATAMIENTO

El origen de esta enfermedad es multifactorial por lo que el tratamiento debe ir encaminado a corregir los mecanismos fisiopatológicos implicados:
- Evitar o disminuir el reflujo.
- Hacer inocuo el líquido refluido.
- Mejorar el aclaramiento esofágico.
- Aumentar la protección de la mucosa y promover su curación.

Una vez realizado el estudio clínico, este debe perseguir los siguientes objetivos: Aliviar los síntomas, curar la esofagitis, evitar las recidivas, prevenir y tratar las complicaciones.

Medidas generales: actúan sobre varios de los factores que intervienen en la fisiopatología y son útiles para evitar las recidivas.

No se ha comprobado que los cambios de posición puedan tener una influencia directa para reducir los episodios de reflujo. Algunos estudios recomiendan mantener los lactantes en posición erecta en una silla con respaldo inclinada entre 45 y 60°, 2h después de la alimentación y elevando la cabecera de la cama a 30° o toda la cama, de modo que la cabeza quede más alta que los pies y en decúbito prono. Este último, además de disminuir el reflujo, promueve el vaciamiento gástrico, disminuye el gasto energético y tiene efectos beneficiosos en las enfermedades respiratorias. En los niños mayores se aconseja elevar la cabecera de la cama con tacos de 15 a 20 cm de altura. A menudo los pacientes prefieren dormir con varias almohadas o colocar la mitad superior del colchón en un plano inclinado, pero esta

costumbre es desaconsejable, ya que dobla al paciente por la cintura y aumenta la presión intraabdominal.

Medidas dietéticas:

- Reducción del contenido en cada toma: en muchos lactantes constituye el tratamiento más eficaz. Para no reducir la cantidad diaria de alimentos se debe incrementar el número de tomas con menor cantidad, así disminuye el volumen de alimentos a refluir.
- Alimentos espesados en niños que toman fórmulas artificiales: algunos autores las denominan fórmulas antirreflujo, son de gran importancia terapéutica sobre todo en los pacientes que hayan disminuido de peso. Las sustancias utilizadas pueden ser semilla de algarrobo, carboximetilcelulosa, productos derivados del maíz o del arroz, así como otros cereales.
- En los pacientes escolares y adolescentes debe recomendarse la exclusión en la dieta del chocolate, menta, vainilla, plátano y alcohol, pues disminuye la presión del EEI. Es útil restringir la cantidad de grasa así como las bebidas gaseosas, zumos de frutas ácidas y comidas muy copiosas. No debe ingerirse alimento en las 3h previas a acostarse.
- Otras medidas: se debe evitar la obesidad y el estreñimiento, desaconsejar las prendas o vestidos que compriman excesivamente el abdomen, así como los ejercicios que aumenten la presión intraabdominal y el consumo de medicamentos que tengan efecto lesivo directo sobre la mucosa esófagica.

TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO

Si las medidas anteriores no son efectivas se considera el RGE patológico y se utilizan los siguientes medicamentos:

Agentes procinéticos: son usados frecuentemente antes que los neutralizadores de la secreción ácida. Incrementan la presión del EEI, mejoran el aclaramiento esofágico, aceleran en muchas ocasiones el vaciamiento gástrico. Ellos son: metoclopramida (utilizada con bastante frecuencia), betanecol, domperidona, cisapride. Todos tienen efectos adversos (Cuadro 118.7).

Agentes neutralizantes o inhibidores de la secreción gástrica: se ha demostrado una relación entre la exposición ácida del esófago y la esofagitis, por lo que se recomienda la utilización de esta terapia (Cuadro 118.8):

Neutralizantes de la secreción ácida: su utilidad se basa en su capacidad para neutralizar temporalmente la secreción ácida y algunos refieren que aumenta la presión del EEI. Tienen como inconveniente su corta duración de acción, debido a la rápida evacuación gástrica y no neutralizan la secreción ácida nocturna.

Inhibidores de la secreción ácida: su utilidad se basa en que hace inocuo el líquido refluido inhibiendo la secreción gástrica. Se incluyen dos grupos de fármacos:

Antagonistas de los receptores H_2 de la histamina: cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina.

Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol.

Protectores de la mucosa esofágica: su utilidad se basa en crear una barrera frente al efecto deletéreo del ácido, pepsina y sales biliares. Carecen de efectos secundarios importantes. Pertenecen a este grupo de medicamentos: sucralfato, ácido algínico (Cuadro 118.8).

Se asocian los medicamentos para actuar sobre varios de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la génesis del RGE. La combinación más frecuente es la de procinéticos y antagonistas H_2.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Se utiliza si los tratamientos anteriores fallan o aparece una complicación grave. Sus objetivos son incrementar el tono del EEI, aumentar la longitud intraabdominal y crear un mecanismo valvular. Es necesario en la actualidad en menos del 5 % de los pacientes.

La funduplicatura de Nissen: es la técnica de elección por la mayoría de los centros quirúrgicos pediátricos, consiste en enrollar total o parcialmente el fundus gástrico alrededor del extremo inferior del esófago. Es mayormente usada en niños con trastornos neurológicos y también en pacientes con síntomas respiratorios de reflujo o esofagitis recidivante al suspender la terapia medicamentosa.

La funduplicatura de Nissen sigue siendo la mejor técnica quirúrgica, aunque existen otras (Toupet, Thal, Nissen modificado, Boix-Ochoa) que también pueden utilizarse. En los pacientes que requieren reintervención se utilizan otras técnicas de mecanismo antirreflujo y a veces es necesario realizar resecciones esófagicas y reemplazo esofágico con interposición de estómago o colon.

Cuadro 118.7. Medicamentos procinéticos utilizados en el reflujo gastroesofágico.

Medicamentos	Dosis oral	Reacciones adversas
Metoclopromida (antidopaminérgico)	0,1 mg/kg/dosis	Extrapiramidalismo, hiperprolactinemia
Domperidona (antidopaminérgico)	0,2-0,6 mg/kg/dosis	Hiperprolactinemia
Betanecol (agonista colinérgico)	0,1-03 mg/kg/dosis	Broncoespasmo, diarrea
Cisapride (aumenta la acetilcolina)	0,3 mg/kg/dosis	Alteran el ritmo cardíaco, diarrea

Cuadro 118.8. Medicamentos más usados en la terapia para el reflujo gastroesofágico

Medicamentos	Dosis oral	Reacciones adversas
Antiácidos	1 ml/kg/dosis; 3-8 veces/día	Constipación o diarrea.
Cimetidina	40 mg/kg/día, 3-4 veces/día	Cefalea, compite con el metabolismo hepático con la teofilina y otros medicamentos pancitopenia, ginecomastia.
Ranitidina	10 mg/kg/día; 2 veces/día	Hepatotoxicidad, cefalea, constipación, náusea, diarrea, anemia, urticaria; dosis debe ser disminuidas con insuficiencia renal.
Famotidina	1 mg/kg/día; 2 veces/día	Cefalea, constipación, diarrea y hepatotoxicidad; dosis debe ser disminuida con insuficiencia renal.
Nizatidina	10 mg/kg/día	Cefalea, constipación, náusea, diarrea, anemia, urticaria; dosis debe ser disminuida con insuficiencia renal.
Omeprazol	1-3,3 mg/kg/día	Cefalea, rash, diarrea, dolor abdominal y náuseas. Constipación y deficiencia de vit. B_{12}.
Lanzoprazol	1,4 mg/kg/día	Cefalea, dolor abdominal, náusea y diarrea.
Pantoprazol	No dosis pediátrica	Cefalea, dolor abdominal, náusea y diarrea.
Esomeprazol	No dosis pediátrica	Cefalea, dolor abdominal, náusea y diarrea.
Rabeprazol	No dosis pediátrica	Cefalea, dolor abdominal, náusea y diarrea.
Sucralfato	40-80 mg/kg/día, dividida c/6h Máximo 1 g cada 6h	Constipación. Se pueden acumular iones de aluminio en los pacientes con neuropatías graves.
Ácido Algínico	2 g/día, durante 3-8 días	No se reportan. Tratamiento combinado

En la actualidad el abordaje preferido es el laparoscópico; sin embargo, en los últimos años la endoscopia terapéutica es una opción más mediante la técnica de gastroplastia endoscópica (sistema endocinh), radiofrecuencia en el cardias (sistema stretta) y el procedimiento tipo enteryx.

Otros tratamientos

La administración intragástrica continua de fórmulas puede permitir al lactante erradicar el reflujo transitoriamente y está indicado cuando existen rechazo de los alimentos y trastornos del crecimiento. Estas fórmulas pueden ser dadas temporalmente por sonda nasogástrica o un tiempo más prolongado por una gastrostomía, que es colocada endoscópicamente o radiológicamente.

ESOFAGITIS

Es la inflamación aguda o crónica de la mucosa esofágica, y puede ser producida por numerosas causas.

CAUSA

Las más frecuentes son las pépticas y las secundarias a ingestión de sustancias cáusticas. Otro grupo importante productor de esofagitis son las infecciones a diferentes gérmenes como bacterias, virus y hongos y alérgicas como la esofagitis eosinofílica.

También puede ser debida a la radioterapia, así como a la enfermedad de injerto contra huésped, a ingestión de medicamentos, uso prolongado de sonda nasogástrica o a ciertos trastornos dermatológicos descamativos, como el pénfigo y la epidermolisis bulosa.

Esofagitis péptica

Esofagitis diagnosticada histológicamente ocurre en el 61 al 83 % de los lactantes con reflujo clínicamente importante, y la mayoría de las lesiones estenóticas del esófago están relacionadas con el reflujo, pero si la esofagitis está ausente, otras causas de estenosis deben ser consideradas.

El epitelio esofágico expuesto al material refluido reacciona inicialmente con cambios hiperplásicos para impedir la rotura de la barrera mucosa, pero si se altera la impermeabilidad del epitelio escamoso estratificado, se produce la retrodifusión de H^+ con lesión histológica secundaria. La composición del material refluido (ácido, pepsina y sales biliares) produce cambios inflamatorios y estenosis esofágica de distinto grado de severidad.

CUADRO CLÍNICO

Puede presentarse con síntomas de dolor o asintomático. La típica quemadura subesternal (pirosis) descrita en adultos también puede observarse en niños con esofagitis, que se exacerba con los jugos cítricos, chocolate, café y mejora con líquidos antiácidos.

En los lactantes pequeños: llanto, irritabilidad, trastornos de sueño, cólicos y en ocasiones rumiación sugieren esofagitis. Los lactantes pueden tener dificultades en la alimentación presentando irritabilidad y rechazo del biberón después de la primera succión. La disfagia con sensación de atoro y odinofagia son menos frecuentes.

La incidencia epidemiológica sugiere que hasta el 80 % de los asmáticos tienen enfermedad por RGE, independientemente del uso de broncodilatadores y hasta el 40 % tienen esofagitis péptica.

Algunos pacientes con severa esofagitis pueden permanecer asintomáticos y son más problemáticos porque se demuestran complicaciones como la estenosis péptica, sin haber tenido ningún síntoma atribuible a ella, o sea, que el primer síntoma es la disfagia como complicación, asociada con síntomas generales como malnutrición, hematemesis, anemia con deficiencia de hierro severa y dolor torácico. Estos tres últimos signos pueden estar presentes en la esofagitis no complicada. La hemorragia digestiva alta se ha reportado hasta en 8 %.

Problemas de dismotilidad inespecífica son comunes en pacientes con esofagitis péptica severa que mejoran con tratamiento específico. En pacientes con exitosa cirugía antirreflujo se ha demostrado que las anormalidades de la motilidad son secundarias a la esofagitis y no a un evento primario. En Francia, en una serie de 59 niños con estenosis péptica secundaria a esofagitis de reflujo, el 50 % tenían menos de 2 años de edad; el 25 %, entre 2 y 5; y el resto, entre 5 y 15.

DIAGNÓSTICO

La anemia crónica y la sangre oculta en heces son hallazgos comunes en caso de esofagitis y la anemia aguda sugiere la presencia de úlcera esofágica.

El examen radiográfico del esófago puede mostrar signos de esofagitis, en especial si se realiza con aire como contraste, pero el diagnóstico más preciso es endoscópico. En el cuadro 118.9 se observa la clasificación de los hallazgos endoscópicos. Los hallazgos de la endoscopia tienen valor pronóstico, pues los distintos grados de esofagitis se corresponden con una gravedad creciente y mayor prevalencia de complicaciones, tales como estenosis o esófago de Barrett, de forma que podemos hablar de esofagitis leve en el grado 1, esofagitis moderada en el grado 2 y esofagitis grave en los grados 3 y 4. Esto tiene valor para la terapéutica por cuanto condiciona el fármaco a elegir, su dosis, e incluso la necesidad de mantenimiento (ver figuras 125.16,125.17 y125.18 de Endoscopia digestiva superior).

Cuadro 118.9. Clasificación endoscópica de la esofagitis según Savary-Miller

GRADO I:	Erosiones no confluentes por encima de la zona mucosa de transición.
GRADO II:	Erosiones longitudinales confluentes, no circunferenciales.
GRADO III:	Erosiones longitudinales confluentes y circunferenciales que sangran con facilidad.
GRADO IV:	Ulceraciones mucosas con o sin metaplasia o estenosis. Puede haber esófago de Barrett y úlcera.

En varios informes se han descrito bien las lesiones histopatológicas en niños y adultos. Los diversos parámetros son hiperplasia de la zona basal de más del 25 % (lactantes), o 15 % (adultos) del espesor total del epitelio; altura aumentada de las papilas de más del 23 % (lactantes), o 66 % (adultos) del espesor total del epitelio; eosinofilia intraepitelial o de la lámina propia, así como neutrófilos intraepiteliales. En el cuadro 118.10 se resumen los hallazgos histológicos más importantes.

Cuadro 118.10. Marcadores histológicos para esofagitis de reflujo

Marcadores histológicos	Rango normal	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Espesor células basales	< 25 %	89	73
Altura papilar	< 53 %	30	30
Eosinófilos epiteliales	0/mm	26	29
Eosinófilos lámina propia	< 0,8/mm	41	33
Neutrófilos epiteliales	0/mm	15	26

Black DD, Haggitt RC, Orenstein STR et al. Esophagitis in infants: Morphometric histologic diagnosis and correlation with measures of gastroesophageal reflux. Gastroenterology 1990; 98:1408-14.

El diagnóstico radiológico de la estenosis es claro y se puede observar mejor con una inyección de bario a presión que con la deglución normal, sobre todo en lactantes pequeños que se niegan a deglutir el bario por temor a la disfagia. Las estenosis pépticas usualmente se localizan en el tercio distal, cerca del diafragma, entre T6 y T10.

COMPLICACIONES

Las principales complicaciones de la esofagitis péptica son la estenosis, el esófago de Barrett, la úlcera péptica y la hemorragia digestiva crónica.

PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN

En ausencia de tratamiento radical del reflujo, las estenosis pépticas crónicas evolucionan hacia un esófago de Barrett en el 50 %.

Es preferible el seguimiento radiográfico televisado con endoscopia por 2 razones: diagnóstico del tipo de la estenosis, y tratamiento con dilatación de balón. Si la estenosis no permite el paso del endoscopio se puede pasar una pinza de biopsia, confirmar la esofagitis péptica y evaluar por epitelio de Barrett.

TRATAMIENTO

Todos los pacientes, independientemente del grado de la esofagitis, deben seguir las pautas higienicodietéticas

expresadas como medidas generales o cambios en el estilo de vida.

En la esofagitis leve puede iniciarse el tratamiento con antiH$_2$ a dosis estándar, asociados a antiácidos o alginatos a la demanda. La esofagitis moderada o severa debe tratarse con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) pudiéndose aumentar la dosis al doble.

La duración del tratamiento con antisecretores oscila entre 2 y 3 meses, de acuerdo con la intensidad de los síntomas y la gravedad de la esofagitis, si bien la mayoría se inclina por 12 semanas. Otros autores preconizan comenzar con inhibidores de la bomba de protones desde el inicio.

Si después de este tratamiento inicial de ataque no se obtiene respuesta, puede hablarse de esofagitis refractaria. En los enfermos refractarios a los antiH$_2$ se puede aumentar la dosis inicial de este fármaco y prolongar el tiempo de tratamiento; realizar terapia combinada de antiH$_2$ con procinéticos o sucralfato, o lo que es preferible, cambiar a inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol. Hoy día solo se consideran esofagitis refractarias aquellas que no responden a los inhibidores de la bomba de protones a dosis altas por 3 meses.

A pesar de la gran eficacia del omeprazol, entre 5 y 10 % de los casos no responden a su uso. Estos enfermos son tributarios de un estudio más exhaustivo, destinado a precisar la importancia de otros factores fisiopatológicos, distintos del ácido, en la génesis de la enfermedad, tales como un EEI marcadamente hipotónico, la existencia de alteraciones intensas en el aclaramiento esofágico, o la presencia de reflujo biliar. Precisados estos aspectos, se intentará una nueva etapa terapéutica destinada a combatirlos o se planteará la intervención quirúrgica.

En caso de enfermedad por reflujo alcalino, los inhibidores de la secreción ácida tienen poco que ofrecer y el tratamiento se basará en el seguimiento de las medidas generales de cambio del estilo de vida, la administración de procinéticos y, sobre todo, de quelantes de las sales biliares, como el hidróxido de aluminio, sucralfato o colestiramina. En última instancia, dado que en la mayoría de los enfermos el reflujo alcalino se debe a una intervención quirúrgica, debe valorarse la posibilidad y eficacia de corregir la cirugía previa.

Raras veces es necesario el tratamiento hemostático endoscópico en los pacientes con hemorragia por esofagitis. Una úlcera que ha erosionado hacia una arteria sería la indicación primaria de este tratamiento.

Tratamiento de mantenimiento: los enfermos con esofagitis leve serán tratados con medidas generales y antiH$_2$ a la dosis mínima eficaz. En la esofagitis moderada pueden administrarse antiH^2 o bien prescribir omeprazol a dosis baja, especialmente en los casos más sintomáticos. En estos pacientes es suficiente con revisiones clínicas periódicas, no se precisa endoscopia salvo que en la evolución aparezcan síntomas de alarmas (disfagia, hemorragia, pérdida de peso).

Las esofagitis moderadas requieren un tratamiento de mantenimiento más intenso con antisecretores cuando los síntomas repercutan de forma evidente sobre la calidad de vida del paciente, cuando aparezcan manifestaciones extraesofágicas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, o cuando exista escasa aceptación y seguimiento de las normas referentes a los cambios de dieta y estilo de vida aconsejados.

La esofagitis grave precisa un tratamiento de mantenimiento más intenso y un seguimiento más estrecho con controles endoscópicos para valorar la evolución. En las esofagitis moderadas, además de las medidas higienicodietéticas generales, se prescribirán antisecretores potentes. Como se sabe, la tasa de recidivas de estas esofagitis, si se suspende el tratamiento una vez obtenida su curación, es del 70 al 90 % a los 12 meses.

La cirugía tiene la ventaja, frente al tratamiento médico de mantenimiento, de ser un tratamiento definitivo que corrige la falla mecánica del esfínter, evita el reflujo, cualquiera que sea su naturaleza y puede reparar una hernia hiatal en un solo acto médico. La persistencia de síntomas graves de esofagitis tras una terapia médica intensiva constituye indicación para la cirugía.

Las estenosis cortas pueden ser exitosamente dilatadas usando bujías o balón. Si la dilatación no es exitosa o si la estenosis es larga, se puede considerar el reemplazo esofágico con la interposición del colon.

Esófago de Barrett

Esófago de Barrett consiste en la sustitución del epitelio escamoso normal del esófago por epitelio columnar metaplásico. Es una condición preneoplásica en niños y necesita vigilancia endoscópica. Basado en la longitud de la mucosa columnar se ha clasificado arbitrariamente en segmento corto de Barrett, menor de 3 cm de mucosa columnar con metaplasia intestinal; y segmento largo de Barrett, mayor o igual a 3 cm de mucosa columnar con metaplasia intestinal.

Tiene una prevalencia del 2 al 20 % en adultos con esofagitis péptica y 44 % de ellos con estenosis. Más de 170 casos han sido reportados en niños.

El esófago de Barrett fue encontrado en el 13 % de las endoscopias pediátricas realizadas por síntomas de esofagitis, y un predominio del sexo masculino ha sido sugerido. En grandes centros de referencias pediátricos se plantea que el epitelio columnar especializado encontrado en las endoscopias superiores oscila entre 0,02 y 0,6 %.

PATOGENIA

La consecuencia histológica más severa del reflujo gastroesofágico crónico es el esófago de Barrett. Su patogenia no es clara.

CUADRO CLÍNICO

El esófago de Barrett no produce ningún síntoma. Es diagnosticado cuando una biopsia endoscópica por síntomas de esofagitis o estenosis revela el epitelio columnar, sugerido endoscópicamente por áreas rojas al nivel de la mucosa esofágica. Las complicaciones son úlceras esofágicas, estenosis y adenocarcinoma. Las úlceras de Barrett son frecuentemente profundas, en ocasiones cicatrizan con fístulas esofagotraqueales, pero curan completamente con tratamiento agresivo antirreflujo. Dos series pediátricas con esófago de Barrett informaron estenosis en más del 50 % de los pacientes y el adenocarcinoma tiene una prevalencia del 7 al 22% de los Barrett diagnosticados.

DIAGNÓSTICO

No se puede diferenciar radiológicamente de una esofagitis severa, aunque úlceras esofágicas profundas y estenosis del esófago medio son signos radiográficos más frecuentemente asociados con esófago de Barrett.

Endoscópicamente, la mucosa de Barrett tiene el aspecto de una hoja circunferencial, como islas de mucosa cilíndrica intercaladas con mucosa escamosa, o como proyecciones digitales provenientes de la unión escamoso-cilíndrica. El color rojo, pardo, o rosa salmón del esófago de Barrett puede ocurrir de manera circunferencial o en placas. Es posible que las lesiones en placas representen un dato temprano que puede progresar hasta una lesión circunferencial (Fig. 118.6, 118.7 y ver figura 125.18).

Las características histológicas en la mucosa de Barrett tienen amplia variación, con elementos del epitelio gástrico, de intestino delgado, pancreático y colónico. Un paciente puede presentar uno o más aspectos histopatológicos con distribución en mosaicos o por zonas. La presencia de displasia y el carcinoma ocurren exclusivamente en el epitelio intestinal y en el intermedio.

SEGUIMIENTO

Se acepta que los enfermos con esófago de Barrett deben ser sometidos a un seguimiento periódico mediante endoscopia y biopsia, en cada examen se tomarán múltiples biopsias desde la unión gastroesofágica con intervalos de 2 cm, debido a que la displasia es con frecuencia multifocal y con grados diferentes de una zona a otra.



Fig. 118.6. Diagnóstico endoscópico del esófago de Barrett.

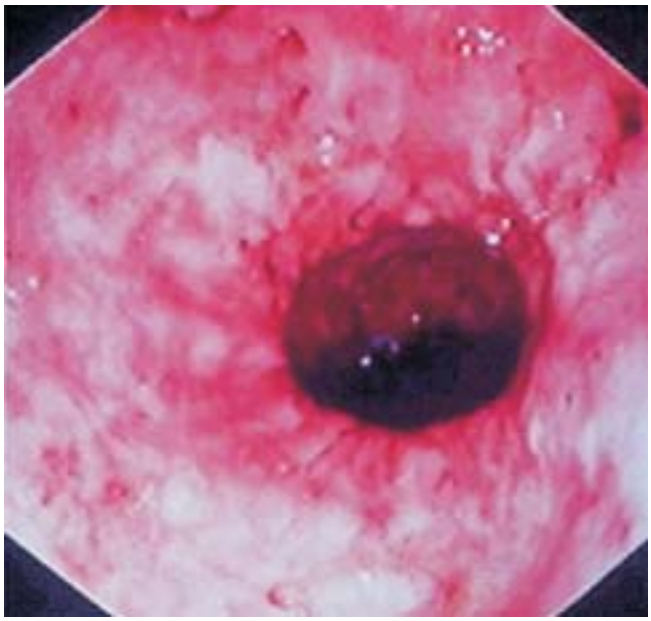


Fig. 118.7. Esófago de Barrett endoscópico. Tipo II (islote).

TRATAMIENTO

El tratamiento del esófago de Barrett va encaminado al control de los síntomas y lesiones asociadas, así como a prevenir el desarrollo de las complicaciones. Todas las medidas que hay que emplear van dirigidas contra la enfermedad por reflujo subyacente. En los casos poco sintomáticos y sin otras lesiones, puede ser suficiente con medidas higienodietéticas y posturales, e inhibidores de la bomba de protones. Cuando hay lesiones erosivas o úlcera esofágica, los inhibidores de la bomba de protones se han mostrado eficaces en la mayoría de los casos. Las indicaciones quirúrgicas en el

esófago de Barrett, exceptuando el hallazgo de displasia o de adenocarcinoma, son iguales que en una enfermedad por reflujo gastroesofágico complicada y va encaminada a su control mediante una técnica antirreflujo. Las nuevas terapias del esófago de Barrett incluyen el uso del argón plasma.

Esofagitis corrosiva

La esofagitis secundaria a ingestión de cáustico ocupa en la actualidad un lugar cada vez más preponderante y un motivo de consulta relativamente frecuente en centros de urgencias pediátricos. Generalmente es accidental, ocurre en su mayor parte en menores de 5 años, el otro grupo ocurre en adultos jóvenes de 20 a 30 años de edad, con intenciones suicidas. Se estima que solo se informa el 10 % de las ingestiones. En el Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel Márquez" se recibieron en 2 años de trabajo 81 niños que accidentalmente ingirieron cáusticos, el 50 % de los cuales presentó lesiones esofágicas.

CAUSA

Suele producirse al ingerir productos domésticos de limpieza a consecuencia de almacenamiento inapropiado en envases de alimentos o bebidas. Los agentes habituales son los álcalis (70 %), los ácidos (20 %), los blanqueadores, los detergentes, los biberones excesivamente calentados con microondas y las baterías en forma de disco (botón).

La extensión y severidad de las lesiones del tubo digestivo dependen del tipo de agente, la concentración, el pH, estado físico y el volumen ingerido. Dichas lesiones pueden ser desde quemaduras superficiales a necrosis.

Los agentes sólidos en forma de gránulos, píldoras o polvo, causan dolor inmediato y se expulsan con rapidez. Si se degluten, se adhieren a la bucofaringe y la parte proximal del esófago, lo que origina lesión focal. Las soluciones ácidas causan también dolor inmediato y tienen sabor amargo, expeliéndose con rapidez a menos que sean ingeridas de forma intencional. Por el contrario, las soluciones alcalinas suelen ser inodoras e insípidas y no causan molestias inmediatas, incluso después de varios sorbos. El resultado es daño circunferencial contiguo extenso de todo el esófago.

PATOGENIA

Los álcalis penetran rápidamente en los tejidos, produciendo necrosis por liquefacción e intensa inflamación y saponificación de la mucosa, submucosa y muscular, tanto del esófago como del estómago. Los vasos sanguíneos se trombosan, lo que conduce a más necrosis celular y degeneración, lo que a su vez facilita mayor penetración de los álcalis en los tejidos, con el desarrollo subsiguiente de quemaduras severas del esófago con una lesión, en ocasiones, lo suficientemente grave como para comprometer sus estructuras mediastinales. Las quemaduras por álcalis afectan particularmente las regiones de estrechamientos anatómicos del esófago. El estómago, en el 80 % de los casos, es respetado.

La ingestión de ácidos produce una necrosis por coagulación con formación de escaras, lo que limita la penetración del ácido en las capas musculares profundas. Debido al pH ligeramente alcalino del esófago y a la resistencia del epitelio escamoso al ácido, la quemadura esofágica solo se reporta del 6 al 20 % de los casos con ingestión de ácidos. El sitio de lesión aguda, por lo general es el área prepilórica del estómago, donde puede haber ulceración o perforación. Se cree que esto es influido por el piloroespasmo. La presencia de alimentos también puede reducir la gravedad de la lesión.

CUADRO CLÍNICO

Los cáusticos cuando son ingeridos pueden lesionar la boca, orofaringe, laringe, esófago, estómago e intestino delgado y colon.

El antecedente de acceso a esas sustancias y quemaduras químicas en la boca, manos u otra parte del cuerpo sugieren con bastante certeza la posibilidad de su ingestión, aunque en ocasiones existe el antecedente de ingestión, pero no existen lesiones de quemaduras en la boca

Los signos y síntomas incluyen sialorrea, náuseas, vómitos, estridor, dolor epigástrico, rechazo a la alimentación, quemaduras o úlceras orales, fiebre y leucocitosis. En algunos casos, se produce perforación esofágica. La inflamación aguda y la disfagia desaparecen entre 2 y 4 semanas y puede existir un período asintomático de semanas o incluso meses antes de que la insidiosa formación de estenosis produzca una obstrucción esofágica y causen disfagia y pérdida de peso. La reepitelización de la mucosa esofágica en las lesiones superficiales se completa aproximadamente en la sexta semana, y en las severas puede demorar meses. La estenosis en el área prepilórica es una complicación tardía, posible durante la cicatrización.

Con los álcalis, las quemaduras bucales, por lo general, son de color amarillo o pardo, en tanto con los ácidos, la lesión bucal se caracteriza por zonas necróticas blanco-grisáceas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico y endoscópico, ya que es la única manera confiable de determinar las lesiones de la parte alta del tubo digestivo. Aunque no se observen lesiones orales, esto no excluye que haya lesiones en esófago o estómago, ya que hay poca correlación entre las lesiones externas orofaríngeas y las lesiones internas, por lo que todos los niños con ingestión de cáusticos

deben ser explorados endoscópicamente en las primeras 24h.

El procedimiento más adecuado es la endoscopia flexible con un endoscopio pediátrico de diámetro pequeño (7,8 mm). En el cuadro 118.11 y figura 118.8, se observan los hallazgos endoscópicos en la fase aguda, y en la fase crónica se observa una estenosis tubular cicatrizal (ver figura 125.23).

La anestesia general disminuye el riesgo de perforación y permite la valoración cuidadosa de la cavidad bucal y la hipofaringe. Es necesario que esté disponible un cirujano pediatra, porque la presencia de quemaduras de tercer grado exige colocación de gastrostomía quirúrgica. Cuando se observa quemadura de tercer grado, no debe introducirse más el endoscopio, y se terminará el procedimiento. En quemaduras de primer y segundo grados, puede completarse el examen con sumo cuidado. Otros procedimientos endoscópicos adicionales han de retrasarse un mínimo de 3 semanas. La pared esofágica es más débil entre los días 7 y 21 luego de la ingestión, período durante el cual se está depositando colágena para reparar el tejido lesionado.

EVOLUCIÓN Y COMPLICACIONES

La formación de estrechez esofágica puede quedar de manifiesto en etapas tan tempranas como 21 días después de la ingestión. En ese momento, se realizará esofagorradiografía de vigilancia en todo paciente con quemaduras de segundo y tercer grados documentadas con anterioridad o con síntomas esofágicos, no solo para determinar estenosis, sino también la motilidad esofágica (Figs. 118.9 y 118.10).

Con las quemaduras esofágicas graves, es posible que haya trastornos de la motilidad esofágica durante meses o años, que pueden dar por resultado disfagia. Con el estudio, se pueden observar seudodivertículos; y acortamiento del esófago, que da por resultado hernia hiatal y si esta es grande o ha ocurrido lesión del mecanismo normal del esfínter esofágico inferior, puede observarse reflujo.

La estenosis antral puede instalarse con rapidez entre 3 y 5 semanas después de la lesión o puede tardar varios años. En algunos casos, se ha recurrido con éxito a la pilorolastia y a la gastroenterostomía. Se ha utilizado con éxito la dilatación endoscópica con los dilatadores de Savary-Gilliard, debiendo considerarse esta terapéutica como modalidad primaria.

Otra secuela a largo plazo, además de las estenosis, es la infrecuente aparición de un carcinoma esofágico. Se plantea un riesgo de unas 1 000 veces mayor que el de la población general.

Cuadro 118.11. Hallazgos endoscópicos. Grado de lesión por agentes cáusticos según Zargar.

I	Daño limitado a la mucosa: Edema y eritema.
IIA	Erosiones, úlceras superficiales, exudado hemorrágico y membrana blanquecinas no circunferenciales.
IIB	Lesiones circunferenciales o profundas.
III	Múltiples úlceras profundas de color pardo-negruzco o gris (áreas de necrosis).
IV	Necrosis extensa con o sin perforación.

Zargar AS. Gastrointestinal Endosc 1991;37:165-69.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad asociada con la ingestión de agentes cáusticos es alta, pero en los últimos 20 a 30 años ha disminuido del 20 al 4 % como resultado de la menor concentración de las soluciones cáusticas, los progresos de las técnicas de cirugía y anestesia, y la administración más eficaz de antibióticos y sostén nutricional. La mayoría de las muertes son consecuencia de la mediastinitis y la peritonitis en la fase aguda, y de la desnutrición y la aspiración en los casos crónicos.

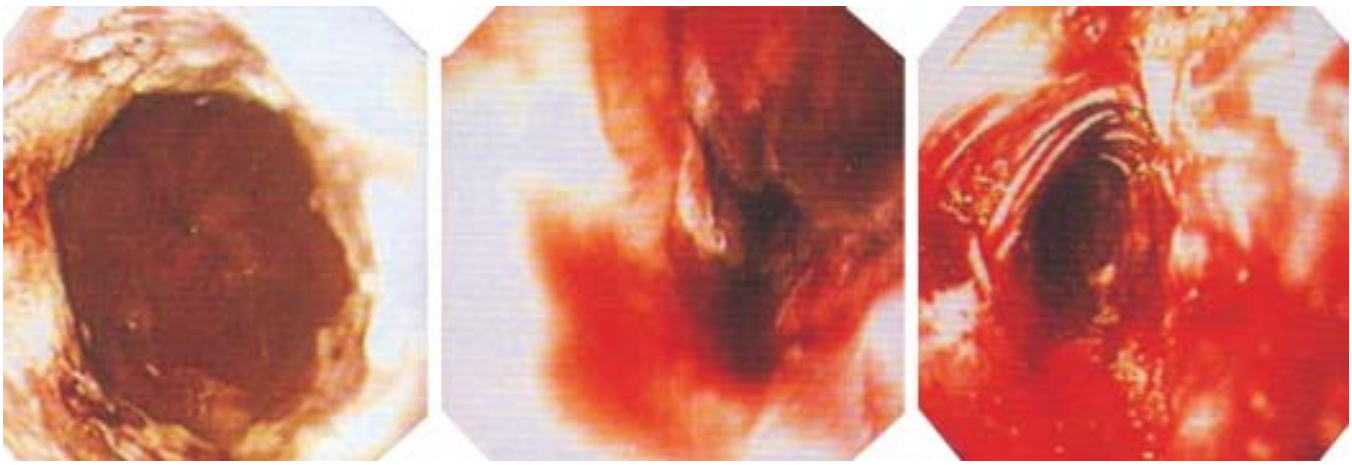


Fig. 118.8. Esofagitis corrosiva. Hallazgos endoscópicos.

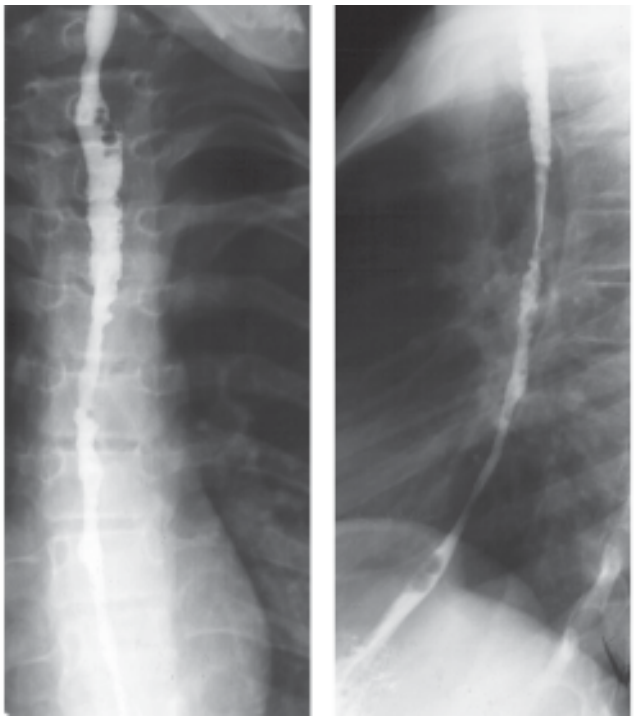


Fig. 118.9. Estenosis poscáustica extensa tubular.



Fig. 118.10. Estenosis poscáustica extensa.

PREVENCIÓN

La prevención es esencial, por lo que se deben guardar los productos corrosivos en sus envases originales y fuera del alcance de los niños. En las casas, deben usarse productos diluidos y las soluciones o productos sólidos de uso industrial deben guardarse en sitio seguro, de difícil acceso.

TRATAMIENTO

Están contraindicados el vómito, el lavado gástrico, la neutralización y la administración de carbón activado. La regurgitación del cáustico solo dará por resultado más lesión del esófago. El carbón es ineficaz para absorber álcalis, no reduce la lesión de tejidos y puede obstaculizar el examen endoscópico. No se usarán ácidos o álcalis leves en un intento por neutralizar los cáusticos ingeridos, porque la reacción exotérmica provocará más lesión.

La aparición de edema en la faringe, la laringe o las vías respiratorias puede hacer necesaria la intubación endotraqueal urgente o la traqueostomía. El niño debe ser hospitalizado, suspender la vía oral e hidratación intravenosa.

Debido a la invasión del esófago y de estructuras vecinas por gérmenes grampositivos, en pacientes con quemaduras de segundo y tercer grado del esófago deben iniciarse antibióticos por vía intravenosa. La ampicillina (100 mg/kg/día) durante 10 a 14 días, es el fármaco más adecuado. Las alternativas incluyen eritromicina o una cefalosporina de tercera generación. Los antibióticos, al prevenir infección, pueden acelerar la reparación de tejido, pero no evitan la formación de estenosis.

Ocurre dismotilidad esofágica por leve que sea la lesión, por lo que es probable que haya reflujo gastroesofágico, lo que provoca lesión de tejido adicional o sostenida, por esta razón se recomienda un período de tratamiento de 6 a 8 semanas con un bloqueador H2 o un inhibidor de la bomba de protones como el omeprazol, para evitar lesión secundaria por ácido, por vía intravenosa, de acuerdo con la gravedad del paciente y continuar por la vía oral.

No deben usarse los esteroides, ya que en ensayos clínicos aleatorios no se ha demostrado que sea eficaz en la prevención de estenosis, ya que su riesgo de formación está relacionado con la gravedad de la lesión.

Los inhibidores de la síntesis del colágeno son compuestos latirógenos que interfieren con las uniones cruzadas covalentes del colágeno, lo que disminuye la resistencia a la tracción, e inhibe la formación de estenosis. Estudios en animales con el uso de beta-aminoproprionitrilo, penicilamina, colchicina y N-acetilcisteina se han mostrado alentadores en la prevención de las estenosis. Sin embargo, no se ha efectuado ningún estudio en seres humanos.

Debe identificarse precozmente la formación de estenosis y comenzar las dilataciones con dilatadores de Tucker a través de gastrostomía, o con dilatadores de Savary-Gilliard o de balón, que son mejor tolerados y con menos complicaciones (ver figuras 125.31, 125.32 y 125.34).

Los programas de dilatación suelen ser en general muy bien tolerados, pero se precisa experiencia en el tratamiento de este tipo de patología y una organización

que controle adecuadamente a este tipo de pacientes, pues en los casos más rebeldes deben prolongarse su tratamiento por largos períodos hasta alcanzar resultados satisfactorios.

Las dilataciones producen un auténtico estallido de la cicatriz esofágica que vuelve a formarse de nuevo, favorecida por el hecho de que las paredes esofágicas quedan en contacto tras cesar la distensión. La aparición de nuevos materiales totalmente biocompatibles de perfil aplicable al esófago permiten modificar esa circunstancia al poder disponer de dispositivos de autoexpansión que mantienen abierta la luz esofágica tras su dilatación y se toleran bien largos períodos y permiten una adecuada nutrición por vía oral.

También se ha comprobado que la apertura permanente del esófago produce un incremento de los episodios de reflujo, por lo que durante el período de utilización del dispositivo debe emplearse medicación antirreflujo. Durante este período deben controlarse mediante fibroscopia los posibles desplazamientos del dispositivo que ocasionarían un fracaso del tratamiento. Los dispositivos de autoexpansión esofágica abren un prometedor horizonte al siempre complicado problema de las lesiones cáusticas del esófago.

La indicación precisa para la sustitución esofágica es la de pacientes con disfagia suficiente para interferir con una nutrición adecuada por vía oral. En este grupo, se incluyen aquellos pacientes en los que la dilatación no ha podido mantener una luz esofágica adecuada después de un año de tratamiento (Fig. 118.11).



Fig. 118.11. Estenosis posquirúrgica secundaria a reemplazamiento esofágico.

La reducción de la mortalidad se ha conseguido en la actualidad debido al avance tecnológico de la endoscopia pediátrica, a la prevención y control de las infecciones, al soporte nutricional precoz, a los cuidados intensivos a pacientes críticos, y a los nuevos dilatadores más seguros y eficaces.

Esofagitis infecciosa

Dentro del grupo de las bacterias se describen las infecciones producidas por el bacilo diftérico, que puede afectar el esófago por extensión de la membrana desde la orofaringe y producir síntomas de esofagitis, posteriormente, dichas membranas pueden dejar una zona fibrótica en el esófago y desarrollar una estenosis.

Es raro que la tuberculosis afecte el esófago, cuando lo hace suele ser por extensión directa desde la laringe o los ganglios linfáticos contiguos, aunque se han reportado estenosis en la forma hipertrófica, no así en la ulcerosa, que cicatriza sin secuelas.

La esofagitis viral suele estar causada por herpes simple (VHS), citomegalovirus (CMV) y, a veces, el virus varicela zóster, ocurre más comúnmente en pacientes con compromiso inmunológico, SIDA, cáncer y después de un trasplante. En años recientes se ha reconocido que la esofagitis herpética puede ocurrir como una infección limitada en pacientes inmunocompetentes, y generalmente es provocada por el tipo I, en los pacientes con SIDA puede ser causada por los tipos I y II. Las vesículas y los múltiples focos de ulceraciones pueden coalescer y formar una seudomembrana con fibrosis y posteriormente estenosis esofágica.

La candidiasis (moniliasis) dentro de las micóticas es la más frecuente, y se presenta en pacientes con patología oncohematológica que tienen tratamiento con quimioterápicos, o durante un tratamiento antimicrobiano de amplio espectro, comportándose como infecciones oportunistas; también suelen presentarse en pacientes inmunodeficientes como el SIDA, y en enfermedades endocrinometabólicas como la diabetes mellitus. Se han descrito cuatro grados endoscópicos de esofagitis por *Candida;* el grado 4 es el que lleva a la estenosis.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones esofágicas, disfagia subesternal y odinofagia son muy frecuentes; se pueden asociar con fiebre y en los casos de candidiasis con

muguet oral, aunque su ausencia no permite descartar una candidiasis esofágica. Puede haber sialorrea y dolor retroesternal. Hematemesis, melena y estenosis cicatrizal son las complicaciones.

DIAGNÓSTICO

El esófago es la parte del tubo digestivo que se infecta con mayor frecuencia por herpes. Rara vez se observan lesiones vesiculares precoces, el aspecto típico consta de úlceras en sacabocados, aisladas, con exudado blanco en la base de la úlcera y márgenes eritematosos elevados. Las lesiones pueden ser muy similares a las originadas por CMV. También cuando hay exudado en exceso en la úlcera y se extiende hasta la luz esofágica, puede semejar los datos endoscópicos de la candidiasis; típicamente la lesión se detiene en la unión gastroesofágica. El diagnóstico preciso exige biopsias, estudio citológico por cepillado, y con frecuencia cultivos para virus y para hongos.

Para herpes, las biopsias son diagnósticas en el borde de de la úlcera; la base solo revela inflamación inespecífica y tejido de granulación. Los datos típicos del herpes esofágico son: Células gigantes multinucleadas, núcleos en vidrio esmerilado. En ocasiones, inclusiones tipo A de Cowdry, que son inclusiones intranucleares acidófilas grandes, circundadas por un halo.

Al contrario del herpes, en el cual las márgenes de las úlceras son el área clave para el diagnóstico, la mejor localización de la biopsia ante sospecha de CMV es la base de la úlcera. Esto se debe a que los cambios en el CMV ocurren en el epitelio glandular, que está presente en las células epiteliales y los fibroblastos del tejido de granulación en esta región. El aspecto endoscópico de las úlceras es inespecífico, por lo que se requieren biopsias tanto de la base como del margen para diferenciar entre ambos. Las características histológicas del CMV son: inclusiones intranucleares acidófilas notorias, células aumentadas de tamaño e inclusiones intracitoplasmáticas basófilas granulares ocasionales.

En la endoscopia, las lesiones micóticas aparecen como placas hiperémicas o blancuzcas. En casos avanzados, el esófago puede tomar aspecto escabroso o en guijarro. Los cepillados esofágicos pueden revelar *Candida*, pero se requieren biopsias para poder mostrar invasión de tejido. Las características histológicas de la candidiasis son: inflamación aguda y crónica con tejido de granulación y ulceración, suelen observarse tanto hifas como formas de levaduras en gemación.

TRATAMIENTO

En pacientes inmunocompetentes se requiere solo tratamiento sintomático con analgésicos y antiácidos.

El aciclovir, 750 mg/m2/24h, ó 7,5 mg /kg/dosis durante 7 días por vía intravenosa dividido en 3 dosis, es eficaz en las infecciones por herpes simple y varicela zóster. Por vía oral 7,5 a 20 mg /kg/dosis cada 6h.

El ganciclovir, 10 mg/kg/día, por vía intravenosa, 2 veces al día, es eficaz en las infecciones por CMV durante 14 a 21 días.

El ketoconazol, 3 a 6 mg/kg/día, en dosis única diaria oral, es eficaz en las infecciones por candidiasis. En los pacientes con infección sistémica puede ser necesaria la utilización de fluconazol, aunque existen pocos datos de su uso en pediatría, dosis de 1 a 3 /kg/día, oral o intravenoso y en los pacientes inmunodeprimidos se han usado dosis mayores: 10 a 12 mg/kg/día oral o intravenoso.

HERNIA DEL HIATO ESOFÁGICO

La hernia hiatal (HH) es un defecto anatómico producido por la protrusión de parte del estómago a través del hiatus esofágico.

La HH se puede observar en cualquier época de la vida. Su incidencia aumenta con la edad. Se estima en la población general de 5/1 000 nacidos vivos, no existiendo predominio sexual. En los países occidentales son 50 a 100 veces mayores que en los países de Asia y África.

CAUSA Y PATOGENIA

Las disgenesias diafragmáticas pueden estar presentes desde el nacimiento, pero las vísceras abdominales pueden no ser forzadas a pasar al tórax hasta etapas posteriores de la vida; incluso pueden pasar inadvertidas hasta que una complicación o traumatismo las pongan en evidencia. La agenesia de los pilares se debe a la falta de desarrollo; esta malformación es la que da origen a un hiatus excesivamente grande.

Sin embargo, actualmente, las hernias hiatales se consideran adquiridas, produciéndose como consecuencia de un orifico hiatal anormalmente amplio y favorecidas por un aumento de la presión intraabdominal, lo que determina la migración de las vísceras abdominales hacia el área de baja presión del tórax.

CLASIFICACIÓN

Desde el punto de vista anatómico se dividen en 2 clases, aunque pueden existir formas mixtas. De las 3 variedades, solo el tipo deslizante y mixto se relaciona con la enfermedad por RGE (Fig. 118.12).

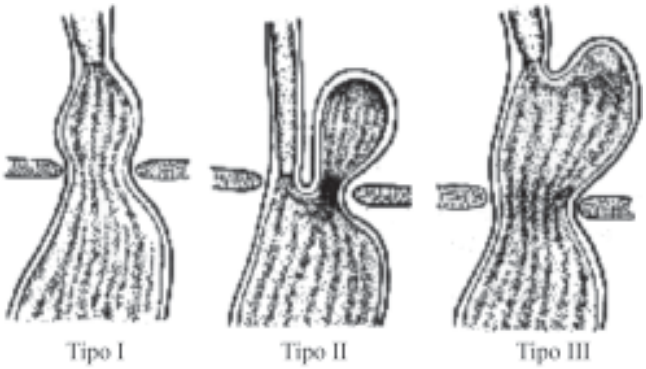


Fig. 118.12. Tipos de hernia hiatal

- Hernia hiatal por deslizamiento: Es la más frecuente, y representa el 90 % de los casos. Surge como consecuencia del desplazamiento de la unión esofagogástrica, con una fracción del estómago deslizada a través del diafragma, favoreciendo de este modo el surgimiento de reflujo gastroesofágico (RGE). Aunque puede existir HH sin reflujo y reflujo sin hernia, del 50 al 60 % de los pacientes con esa alteración presentan esofagitis y la mayoría de los enfermos con esofagitis tienen HH asociada. Algunos pacientes pueden presentar una úlcera gástrica del saco herniario (úlcera de Camerón o en cabalgadura) con una marcada respuesta inflamatoria a su alrededor, que puede conducir a gastritis y formación posterior de adherencias en las vísceras torácicas vecinas (Fig.118.13).
- Hernia paraesofágica: Se asocia con una posición relativamente normal de la unión esofagogástrica. El fundus y la curvatura mayor del estómago se introducen a través del hiatus esofágico a lo largo del esófago y cardias. En algunos casos, puede haber trastornos importantes del vaciamiento gástrico con éstasis secundario, lo que puede llevar a la formación de erosiones y ulceraciones.
- Hernia mixta: Reúne las características, tanto anatómicas como clínicas, de los 2 tipos anteriores.

CUADRO CLÍNICO

La hernia hiatal, por sí sola no produce síntomas propios.

La mayor importancia clínica reside en su relación con la presencia o no de RGE y por consiguiente a la irritación esofágica resultante. Generalmente, los síntomas son inespecíficos y vagos predominando la sensación de plenitud posprandial, eructos, malestar o dolor urente; la pirosis es el síntoma más frecuente en los casos observados con RGE.



Fig. 118.13. Hernia deslizante

Puede existir anemia microcítica atribuida a hemorragia crónica, resultado de erosiones gástricas lineales a lo largo de la cresta de los pliegues gástricos en el hiatus diafragmático o cerca de él, hasta en 12 %.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la HH puede confirmarse por estudio radiológico baritado, utilizando diversas maniobras como la de Valsalva y la posición de Trendelenburg para ponerla de manifiesto. La videorradiografía permite precisar la motilidad, el vaciamiento esofágico y la presencia de RGE.

La esofagoscopia no es imprescindible para confirmar el diagnóstico. Sin embargo, es esencial para establecer posibles complicaciones (esofagitis, ulceración, estenosis), de coexistir con RGE (Fig. 118.14).

En la manometría esofágica en sujetos normales, el punto de inversión respiratoria coincide con la zona de elevada presión del EEI. La aparición del punto de presión invertida o punto de inversión respiratoria previo a la zona de elevada presión del EEI es un signo manométrico de HH.

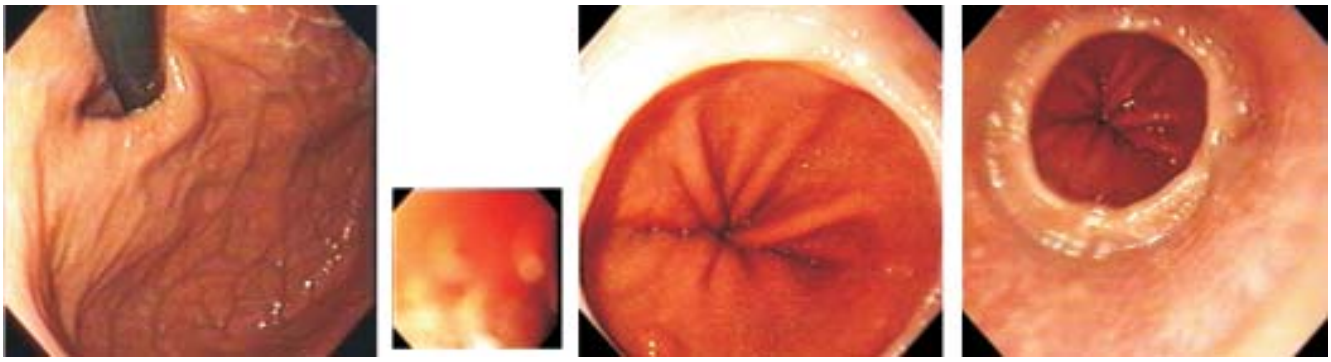


Fig. 118.14. Hernia hiatal por deslizamiento, incompetencia del EEI en maniobra de inversión.

TRATAMIENTO

El tratamiento preventivo es fundamental, específicamente para evitar la regurgitación del contenido gástrico y reducir su acidez. Serían medidas higienodietéticas, evitar determinadas posturas y vestidos, elevar la cabecera de la cama, y fundamentalmente evitar la obesidad y la constipación, ya que todos estos factores aumentan la presión intraabdominal y contribuyen a la formación de la hernia.

El tratamiento medicamentoso es indicado cuando se comprueban signos y síntomas dependientes del RGE. Para esto se recomiendan los antagonistas de los receptores H_2, o los inhibidores de la bomba de protones para el alivio de la pirosis, así como procinéticos, como la metoclopramida, que mejoran el vaciamiento gástrico y eleva la presión del esfínter esofágico inferior.

La intervención quirúrgica solo estará indicada en presencia de complicaciones y para crear una barrera antirreflujo. Las hernias paraesofágicas pueden presentar estrangulación u obstrucción, por lo que se plantea tratamiento quirúrgico precoz.

PERFORACIÓN ESOFÁGICA

La incidencia de perforación esofágica de cualquier causa es superior a la de perforaciones de otros segmentos del tubo digestivo. La comprensión de la causa de este hecho es importante para el conocimiento y manejo de las perforaciones del esófago. La perforación y ruptura esofágicas comprometen la vida del paciente.

CAUSA

La perforación esofágica puede ser espontánea, por traumatismos torácicos cerrados, por enclavamiento de un cuerpo extraño afilado en el esófago, por esofagitis corrosiva, péptica o infecciosa, o por instrumentaciones.

Cuando resulta de náuseas o vómitos intensos en alcohólicos con el estómago lleno, o en la hiperemesis gravídica, recibe el nombre de síndrome de Boerhaave (o ruptura espontánea). Suele producirse en la región posterolateral izquierda del esófago, 3 a 6 cm por encima del diafragma.

La perforación por instrumentación puede ocurrir por la erosión de una sonda de traqueostomía o endotraqueal, por una intubación traqueal dificultosa, por esofagoscopia, dilatación y esclerosis de várices esofágicas.

El riesgo durante la esofagoscopia es aproximadamente 2 por cada 1 000 procederes, pudiendo ocurrir a cualquier nivel. Se plantea que el riesgo de perforación es alto en la terapéutica endoscópica: 0,25 a 0,9 % en casos de dilataciones de estenosis; 2 % en casos de dilatación neumática por acalasia y 7 al 11 % en intubación paliativa con endoprótesis por enfermedades malignas.

Se señala que la perforación como complicación de la dilatación con balón es poco común, ya que la fuerza ejercida es de tipo radial; es más segura que los métodos de bujías que ejercen fuerzas longitudinales (Fig. 118.15).

PATOGENIA

El esófago difiere del resto del aparato digestivo en que no tiene una serosa. Tanto las serosas como las capas submucosas, contienen fibras colágenas y elásticas que le dan resistencia a la pared. La ausencia de serosa en el esófago hace que este órgano sea más susceptible que el resto del intestino a rupturas a bajas presiones.

Como las presiones en la cavidad torácica son inferiores a la atmosférica, al haber un aumento de presión intraluminal, la diferencia de presiones es mayor debido a la presión intratorácica negativa. La ruptura del esófago inferior perfora en la cavidad torácica izquierda, mientras que la ruptura del esófago medio lo hace en la cavidad torácica derecha.

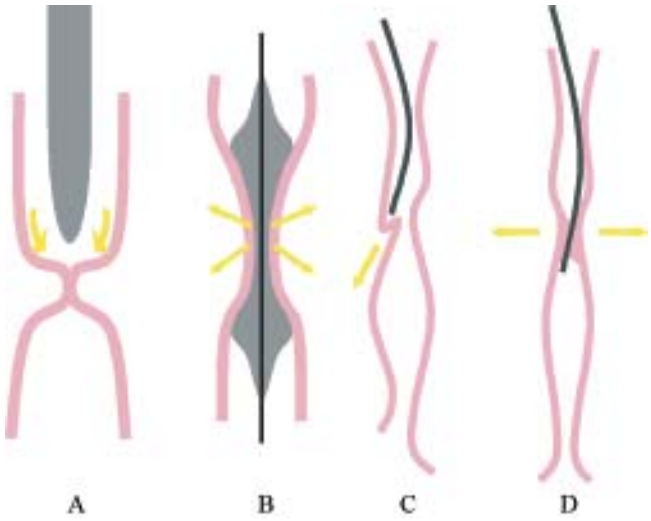


Fig. 118.15. Principios de acción de los dilatadores y mecanismo de producción de la perforación: A. Dilatación por bujía: Fuerza de dilatación longitudinal y riesgo de perforación. B. Dilatación de balón: Estiramiento radial y fuerza estacionaria. C. Perforación debida al paso de la bujía por vía falsa. D. Perforación después de una dilatación no gentil.

El esófago debe periódicamente ajustarse a fuerzas que rápidamente aumentan su diámetro como sucede durante la deglución o el vómito.

La combinación de los siguientes factores favorece las condiciones para que el esófago pueda fácilmente perforarse: Ausencia de serosa, gradiente de presión a través de la pared esofágica causada por presiones negativas intratorácicas y rápida dilatación del órgano en determinadas circunstancias.

CUADRO CLÍNICO

Las perforaciones altas ocasionan dolor en cuello y tórax, disfagia, odinofagia, sialorrea, disfonía y en ocasiones, hematemesis. Puede cursar con fiebre y shock intenso y precoz. Las perforaciones bajas producen dolor abdominal superior, intenso, brusco, con contractura toracoepigástrica y dificultad respiratoria.

En las perforaciones se presenta enfisema subcutáneo, aumento de volumen del cuello, con crepitación, neumotórax, mediastinitis, neumomediastino y neumoperitoneo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la clínica, y en la radiología simple y con contraste hidrosoluble.

PRONÓSTICO

Es grave, el diagnóstico y tratamiento rápido disminuye la mortalidad. Si se diagnostica antes de las 8h la mortalidad es inferior al 20 %.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la perforación esofágica depende del cuadro clínico del paciente y de la extensión de la perforación. Su atención debe ser agresiva, incluyendo antibióticos que cubran gérmenes aerobios y anaerobios, nutrición parenteral, inhibidores de la secreción gástrica para evitar el reflujo patológico y, en ocasiones, se punciona el aire acumulado en la cavidad pleural o mediastinal, en dependencia de su extensión y si compromete la vida del paciente.

Shaffer trató 25 pacientes con perforación esofágica por un período de 9 años en la Universidad de Virginia, 12 con tratamiento quirúrgico, y 13 con conservador, con resultados similares.

Según la mayoría de los autores en el síndrome de Boerhaave siempre se requiere cirugía; con una mortalidad del 30 %. Si no se interviene, fallecen el 100 % de los pacientes en 48h.

VÁRICES ESOFÁGICAS

En la patología vascular del esófago se destacan, por su frecuencia y repercusión clínica, las várices esofágicas secundarias a hipertensión portal de cualquier causa. Excepcionalmente aparecen ectasias vasculares, telangiectasias, angiodisplasias (son dilataciones capilares de la lámina propia de la mucosa y de las vénulas de la submucosa), o tumores vasculares.

Las várices son venas colaterales tortuosas y dilatadas, entre la vena gástrica izquierda y la ácigos, que se desarrollan debido a la congestión venosa por obstrucción del sistema portal, pueden presentarse a cualquier nivel del esófago, fundamentalmente en la submucosa del tercio distal y del estómago proximal. En el 90 % de los pacientes su rotura se produce en la región cardial, debido a que a este nivel son subepiteliales, haciéndose submucosas a partir de los 3 a 4 cm de la unión gastroesofágica.

PATOGENIA

¿Por qué presentan hemorragia las várices? A partir de las consideraciones hemodinámicas, es más probable que ocurra hemorragia cuando la tensión de la pared es alta. La tensión de la pared se relaciona con la presión

transmural y el radio del vaso, y tiene relación inversa con el grosor de su pared. La presión aumentada dentro de vasos sanguíneos conduce a dilatación, con adelgazamiento de la pared. El riesgo de ruptura existe cuando la presión portal es superior de 10 a 12 mm Hg. Los vasos rodeados de tejido tienen mejor apoyo y radio más pequeño a la misma presión, resultando la tensión de la pared más baja que en vasos similares superficiales. Las várices grandes al presentar protrusión hacia la luz del esófago y carecer de apoyo con tejido, tienen más riesgo de ruptura y hemorragia.

CUADRO CLÍNICO

Las várices no producen síntomas hasta que se rompen y producen una hematemesis y/o melena. El sistema venoso portal carece de válvulas, y la dirección del flujo sanguíneo depende del gradiente de presión y de la permeabilidad. La hipertensión portal extrahepática (HPEH) es la causa más común de sangramiento variceal, representando entre 25 y 40 %, el primer episodio hemorrágico ocurre antes de los 3 años de edad y la mayoría, antes de los 10 años, con frecuencia es el primer síntoma de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

La demostración de várices esofágicas o gástricas por la endoscopia digestiva superior es el método diagnóstico de elección, porque permite identificar el sitio de hemorragia, así como la presencia de signos predictivos de hemorragia: tamaño y tortuosidad de las várices, manchas rojo cereza, color de las várices (azules o blancas), y también aplicar terapéutica. En el cuadro 118.12 se muestra la clasificación endoscópica de Paquet.

Cuadro 118.12. Clasificación endoscópica de las várices esofágicas según su apariencia.

GRADO I:	Venas ligeramente congestivas no tortuosas.
GRADO II:	Venas tortuosas que no protruyen hacia la luz del órgano.
GRADO III:	Venas dilatadas que protruyen hacia la luz no ocluyéndola.
GRADO IV:	Venas que ocluyen completamente la luz del esófago.

Paquet KJ, Lazar A. Current therapeutic strategy in bleeding oesophageal varices in babies and children and long term results of endoscopic paravariceal sclerotherapy over twenty years. Eur J Pediatr Surg 1994; 4: 165-172

El método endoscópico permite realizar el diagnóstico diferencial del sangramiento variceal identificando una gastropatía portal hipertensiva, una úlcera péptica, y en raras ocasiones, de otras lesiones vasculares del esófago (ver figuras 125.20, 125.21 y 125.22 de Endoscopia digestiva superior).

El grosor de la pared y el apoyo de tejido de las várices son 2 factores que no se pueden valorar directamente por medio de la endoscopia. Es posible que esas mediciones se puedan realizar con la sonografía endoscópica, lo que hará más exacta la predicción de hemorragia variceal por este método.

TRATAMIENTO

El manejo del sangramiento variceal es similar para todas las formas de hipertensión portal.

Los principios básicos son localizar el sitio y extensión del sangramiento y la reanimación con albúmina, plasma fresco congelado y transfusión de glóbulos (Fig.118.16).

Los inhibidores de la secreción gástrica son comúnmente usados, aunque la eficacia es desconocida, para evitar el reflujo patológico.

Estas drogas son la terapia de primera línea para reducir la presión portal: Octreotide intravenoso: Péptido sintético de vida media prolongada y que tiene algunos de los efectos de la somatostatina. Dosis: 3 a 5 mg/kg/h. Terlipresina (triglicilvasopresina o glipresina) intravenosa: Derivado sintético de la vasopresina. Dosis: 0,3 a 1 U/kg/h y vasopresina intravenosa. Dosis: 0,2 a 0,4 U/kg/h.

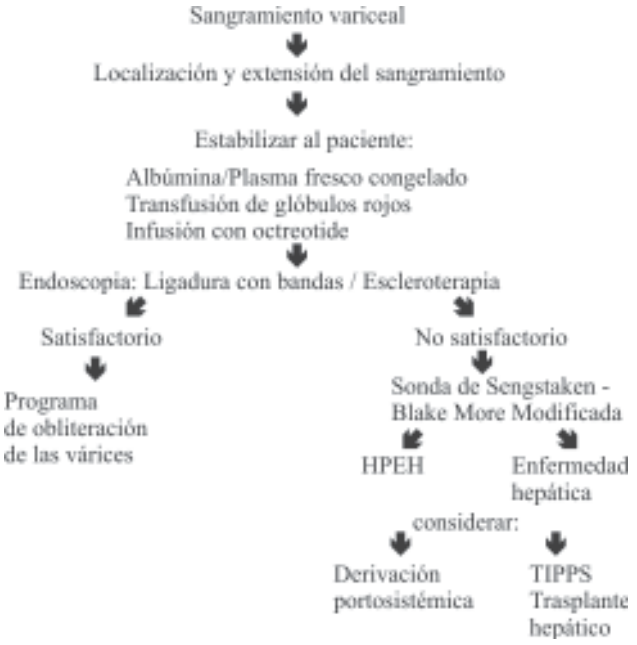


Fig. 118.16. Tratamiento del sangramiento agudo variceal en niños.

Después del paciente estabilizado hemodinámicamente (se deben vigilar las medidas de reanimación hídrica, para evitar elevar la presión venosa y el riesgo de resangramiento), es necesario realizar una endoscopia digestiva superior de urgencia para confirmar el diagnóstico y decidir la conducta terapéutica: escleroterapia o ligadura con bandas elásticas. Si el sangramiento continúa a pesar de las medidas tomadas, el taponamiento con sonda de Sengstaken-Blakemore modificado puede ser efectivo, como una medida transitoria.

Escleroterapia endoscópica: se ha demostrado en numerosas series pediátricas, resultados exitosos de obliteración de las várices del 84 al 96 %, con un rango de resangramiento entre 4 y 45 %. Es efectiva a largo plazo en la obliteración de las várices esofágicas, pero no en las gástricas. En el cuadro 118.13 se muestran las pautas recomendadas para su uso. Las complicaciones del método incluyen ulceración esofágica (20 %), estenosis (16 %), y várices recidivantes (8 %).

Cuadro 118.13. Pautas recomendadas para escleroterapia en niños

Frecuencia
- Escleroterapia cada 1 ó 2 semanas hasta que se consigue obliteración de las várices. Por lo general se requieren 3 a 6 sesiones dependiendo del tamaño y el número de las várices.
- Se verifica la endoscopia 1 mes después de la última sesión para asegurar que hay obliteración de las várices.
- Se repite la endoscopia cada 6 u 8 meses durante los primeros 2 años para detectar recidiva temprana o esclerosis inadecuada.

A partir de entonces se practica endoscopia anual.

Dosificación del esclerosante:
- Se usa el volumen de esclerosante necesario para lograr obliteración del 25 al 50 % de las várices en cada una de las sesiones iniciales, excepto si el enfermo tiene várices masivas.
- Se utilizan hasta 0,8 mL/kg por sesión, sin exceder 30 mL por sesión.

Hassal E et al. Sclerotherapy for portal hipertensión in children. J Pediatr 1989;74:115-69

Ligadura endoscópica con bandas elásticas: hay pocos reportes en niños, pero resultados preliminares indican entre 70 y 100 % de obliteración de las várices con un rango de resangramiento del 15 al 30 % y pocas complicaciones, aunque la presencia de disfagia posterapia es más común que con la escleroterapia, por lo que tiene el potencial de reemplazarla.

Oblitera las várices mediante un proceso de necrosis e inflamación de origen isquémico, las bandas se caen hacia los 4 a 7 días y ocurre reepitelización entre los 14 y 21 días; el proceso se completa con la cicatrización. Se plantea que se erradican los conductos venosos en la lámina propia y la submucosa del esófago, no se afecta la pared muscular, y se preserva la función del esófago.

Derivación portosistémica intrahepática transyugular con prótesis (TIPSS, sigla en inglés de Transjugular Intrahepatic Porto-systemic Stent Shunt): un número limitado de niños con sangramiento variceal intratable no controlado por métodos convencionales, puede ser resuelto con la inserción de un TIPSS. Es una técnica radiológica que necesita identificación de la anatomía de la vena portal por angiografía hepática y mesentérica. Se canaliza la vena yugular interna derecha y se introduce una aguja de biopsia hasta la vena hepática derecha, a través de la yugular interna se pasa una guía metálica hasta la vena porta y se coloca una prótesis metálica entre la vena hepática y la vena porta.

Son pocos los estudios del uso de TIPSS en niños, aunque señalan éxitos del 80 al 100 %. El éxito del proceder es limitado por la edad y la talla del niño, el diámetro de la porta, que debe ser mayor de 2 mm, y por el diámetro de la prótesis, que oscila entre 5 y 6 mm. Es importante que la prótesis tenga la longitud suficiente que permita el crecimiento del niño. Cada vez con más frecuencia, es una indicación en pacientes con una enfermedad hepática compensada, como la fibrosis quística, para controlar la hipertensión portal y por tanto, el sangramiento variceal.

Las complicaciones incluyen oclusión de la prótesis, infección, abscesos a su alrededor, y desarrollo de encefalopatía.

Derivación porto-sistémica: el éxito desarrollado por la escleroterapia endoscópica y el uso de ligadura endoscópica con bandas elásticas en el tratamiento de la hipertensión portal ha reducido las indicaciones y la necesidad de estos procederes. La intervención más comúnmente usada históricamente en niños es la derivación mesocava y la espleno renal distal (Cuadro 118.14). Recientemente la derivación mesoportal ha sido descrita, en esta, la obstrucción portal extrahepática es directamente derivada usando un injerto, de la vena mesentérica superior, a la vena portal izquierda intrahepática. Previo a la cirugía es necesario demostrar la permeabilidad de la vena portal izquierda con la combinación de angiografía hepática y venografía hepática retrógrada.

Cuadro 118.14. Resultados de la cirugía de derivación portosistémica en niños

Derivación	No	Permeabilidad (%)	Seguimiento
Mesocava	53	98	35 años
Esplenorrenal	55	90	1-10 años
Mesoporta	35	90	6m-8años

J Ped Surg1994; 29:142-51 Eur J Surg 1999;165:777-81

Es una indicación del sangramiento variceal intratable, de las várices gástricas y del hiperesplenismo severo. En general, la derivación portosistémica no debe realizarse en niños en plan de trasplante hepático, excepto como una medida de urgencia. La mortalidad es aproximadamente del 10 % en casos de urgencia, y < 5 % en casos electivos.

TRATAMIENTO PROFILÁCTICO

No hay pruebas del beneficio de la escleroterapia o ligadura con bandas profilácticas, pero tampoco hay estudios aleatorios controlados en niños. Se reporta profilaxis efectiva con propanol a dosis: 1 a 4 mg/kg/día que al reducir la frecuencia cardíaca basal en 25 %, reduce la presión portal. Está contraindicado en el asma bronquial y bloqueos cardíacos incompletos, por lo que se debe realizar electrocardiograma previo.

Para más detalles sobre el tratamiento revisar el capítulo 121 de Hipertensión portal.

EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO

La evolución depende de la causa de la hipertensión portal.

En la hipertensión portal extrahepática con función hepática normal la terapia es dictada por la frecuencia y severidad del sangramiento variceal. La obliteración de las várices con escleroterapia o con bandas elásticas puede ser suficiente, aunque la derivación portosistémica mesoportal puede ser necesaria por sangramiento recurrente, falla severa del crecimiento, o ascitis.

En niños con hipertensión portal secundaria a cirrosis, la evolución y tratamiento dependerá del estadio de la enfermedad hepática. En niños con cirrosis compensada y no indicación inmediata de trasplante hepático, la obliteración de las várices o inserción de TIPPS puede ser adecuada como medida a corto plazo, pero el desarrollo de una disfunción hepática grave es una indicación de trasplante hepático.

PRONÓSTICO

La hemorragia gastrointestinal por várices esofágicas es la causa más común de sangramiento gastrointestinal en los niños con hipertensión portal extrahepática, con una mortalidad aproximada entre 5 y 9 %, y más alta en los niños con cirrosis hepática, antes del desarrollo exitoso del transplante hepático pediátrico.

Bibliografía

Atresia y fístula esofágica

Ein, SH. Esophageal Atresia and Tracheoesophageal Fistula. In: Wyllie R, Hyams JS. Editors. Pediatric Gastrointestinal Disease, (pathophysiology, diagnosis, manegement). W.B Saunders Company, 1993, 318-36.

Muñiz Escarpenter J, López Sánchez R, Corteza Orbe G, Martínez García C, Fernández Busto P, González López SL .Atresia esofágica en el recién nacido. Rev Cubana Pedriatr 1990; 62(1):39-49.

Yazbeck S. Gastrointestinal emergencies of the neonate. In: Roy CC, Silverman A, Alagille D. (eds.), Pediatric Clinical Gastroenterology, 4ta. Ed, St. Louis, Mosby -Year Book, 1995: 53-70.

Estenosis congénita del esófago

Cano Novillo I, Matute de cárdenas JA, Parise Methol J, Vilariño Mosquera A, Berchi García FJ. Estenosis esofágica congénita producida por restos tráqueobronquiales. An Esp Pediatr 1990;32(2);171-73.

De la Rionda Gallardo L, Fragoso Arbelo T: Estenosis esofágica en el niño. Etiología, Patogenia y diagnóstico (Parte I). Acta Gastroenter Latinoamer 1995;25:103-12.

Fragoso Arbelo T, Sagaró González E, Trujillo Toledo ME, Lazo Diago O, Delgado Marrero B, de la Rionda Gallardo L. Estenosis esofágicas benignas: Tratamiento con las bujías de Savary-Gilliard. Rev Cubana Pediatr 2001: 73 (3): 173-80. [http://bvs.sld.cu/revistas/Ped/vol173_3_01/Ped 04301.htm.]

Mougenot JF, Polonovski C. La fibroscopie digestive haute de lénfant. Arch Fr Pediatr 1981;38:807-14.

Pope II Ch E. Congenital abnormalities, fistulas, injury, rings, and systemic disease involving the esophagus. Current Op Gastroenterol 1992;8:624-629.

Sharma AK, Sharma KK, Sharma CS, Chandra S, Udawat M. Congenital esophageal obstruction by intraluminal mucosa diaphragm. J Pediatr surg 1991;26:213-15.

Sheridad J, Hyde I. Oesophageal stenosis distal to oesophageal atresia. Clin Radiol 1990;42(4):274-76.

Compresión extrínseca del esófago

Bernstein D. Anomalías del arco aórtico. En: Behrman RE, Kliegman RM, Harbin AM, NelsonWE. Nelson Editores. Tratado de Pediatría. México: Mc Graw-Hill. Intermaericana., 1998:1637-38.

Long JD, Orlando RC. Anatomía y anomalías del desarrollo y adquiridas del esófago. En: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. Sleisenger &Fordtran Editores. Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y Tratamiento. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 1998:495-505.

Recuento anatomofisiológico

Crawford JM. Aparato Gastrointestinal: Esófago. El esófago normal. En: Cotran RS, Kumar V, Collins T, Robbins. Patología Estructural y Funcional. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 2000:810-21.

Herbst JJ. Desarrollo y función del esófago. En: Berhman RE, Klugnan RM, Harbin AM, Nelson WA. (Nelson). Tratado de Pediatría. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 2000:1324-25.

Hillemeier C. Development of the Esophagus. In: E. Lebenthal Editor. Human Gastrointestinal Development. New York: Raven Press, 1989:241-49.

Trastornos motores del esófago

De Caluwe D, Nassogne MC, Reding R, de Ville de Goyet J, Clapuyt P, Otte JB. Cricopharyngeal achalasia: case reports and review of the literature. Eur J Pediatr Surg 1999;9(2):109-12.

Long JD, Orlando RC. Anatomía y anomalías del desarrollo y adquiridas del esófago. En: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. Sleisenger &Fordtran Editores. Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y Tratamiento. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 1998:495-505.

Mahomed AA. Primary cricopharyngeal achalasia in infancy--myotomy treatment of choice. S Afr J Surg 2000;38(2):28-30.
Nurko S. Other Motor Disorders. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB editors. Pediatric Gastrointestinal Disease (Pathophysiology, Diagnosis, Management. Hamilton: Ontario, B.C. Decker Inc. 2000; 317-350.

Acalasia

Herbst JJ .Achalasia and Other Motor Disorders. In: Wyllie R, Hyams JS. Editors. Pediatric Gastrointestinal Disease, (pathophysiology, diagnosis, manegement). W.B Saunders Company, 1993, 391401.
Mehra M, Atkinson JB, Ament ME, Waldhausen J, Gersman GB, Fox VL, et al. Minimally invasive esophagomyiotomy for children with acalasia: New approaches to manegement. J P G N 2000; 31 (supp 2): S-101.
Nurko S. Other Motor Disorders. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB editors. Pediatric Gastrointestinal Disease (Pathophysiology, Diagnosis, Management. Hamilton, Toronto, B.C. Decker Inc; 2000: 322-350.
Parischa PJ, Ravich WJ, Hendrix TR. Intrasphinteric botulinum toxin for the treatment of achalasia. N Eng J Med 1995; 322: 774-77.
Swanstrom LL, Pennings J. Laparoscopic esophagomyotomy for achalasia. Surg Endosc 1995;9: 286-90.

Reflujo gastroesofágico

Blanco Rabasa E. Reflujo Gastroesofágico. Estudio de 100 casos. Temas de Pediatría; Tomo II; Editorial Ciencias Médicas. 1998:324-29.
Herbs JJ. Gastroesophageal Reflux. In: Lebenthal E. Texbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy. Raven Press, Ltd., New York; 1989: 803-13.
Hillemeier AC. Reflujo gastroesofágico: Métodos diagnósticos y terapéuticos. En: Lebenthal E. Gastroenterología, Parte I. Editores. Mc Graw-Hill Interamericana. Clin Ped N Amer1996;189-02.
Hu FZ, Preston RA, Post JC, White GJ, Kikuchi LW; Wang X et al. Mapping of a gene for severe Pediatric Gastroesophageal reflux to chromocsome 13q14. J A M A 2000; 284 (24): 3125-26.
Hu FZ, Johnson S, Ehrlich GD, Preston RA. Refined Localization of a gene for pediatric gastroesophageal reflux makes HTR2A and unlikely candidate gene. Hum Genet 2000;107(5):519-25.
Marcos Plasencia LM, Rodríguez Cutting JM, Infante Acosta O, Carriles Díaz M. Reflujo gastroesofágico y manifestaciones repiratorias bajas. Rev Cubana Pdiatr 1993; 65(1):18-24.
Razón Behar R, Ortega Perdomo L, Alfonso Novo L, Dotre Martínez C, Pozo Alonso A, Razón Motola T. Manifestaciones respiratorias en las afecciones esofágicas en el niño. Rev Cubana Pediatr 1989; 61(2):255-265.
Rudolph CD, Mazur IJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North Amercian Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 32 (suppl 2): S1-31.
Sondheimer JM. Reflujo gastroesofágico. Presentación clínica y valoración diagnóstica. En: Sivak MV, Wyllie R. Endoscopia Pediátrica. Clin Endos N Amer1994;1: 57-77.
Wenzl TG. Investigating esophageal reflux with intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:261-8.

Hernia hiatal

Baglaj SM, Noblett HR. Paraesophageal hernia in children: familial occurrence and review of the literature. Pediatr Surg Int 1999;15(2):85-7.
Cameron AJ, Higgins JA. Linear gastric erosion: A lesion associated with large diaphragmatic hernia and chronic blood loss anemia. Gastroenterology 1986; 91:338.
Christensen J, Miftakov R. Hiatus hernia: a review of evidence for its origin in esophageal longitudinal muscle dysfunction. Am J Med 2000; 108(suppl 4a):3S-7S.
Gorenstein A, Cohen AJ, Cordova Z, Witzling M, Krutman B, Serour F. Hiatal Hernia in Pediatric Gastroesophageal Reflux. J PG N 2001;33:554-557.

Perforación esofágica

Benk JE, Haubrich WS, Kalser MH, Roth JLA, Schffner F. En Gastroenterología (BOCKUS) Tomo II. Esófago, estómago y duodeno: sec. 10. El esófago. 4ta. Edición., Salvat Editores SA, 1987; 757-947.
Dawson J, Cockel R. Oesophageal perforation at fiberoptic gastroscopy. Br Med J 1981;283:483-85.
Dupin B, Meric B, Dumon JF. Techniques, results and complications of esophageal dilatation. Baillieres ClinGastroenterol 1987;1(4):809-20.
Fragoso Arbelo T, Sagaró González E, de la Rionda Gallardo LM, Delgado Marrero B. Estenosis esofágicas en el niño. Complicaciones de las dilataciones esofágicas (Parte III). Acta Gastroenterol Latinoamer 1996; 26 (5):305-07.
Mucci B. Oesophageal ruptures complicating ballon dilatation of strictures: a report of two cases. Br J Radiology 1991;64(767):1060-61.
Sabiston DC, Duke JB. Textbook of Surgery. The biological basis of modern surgical practice. The esophagus. Thirteenth edition. W.B. Saunders Company. 1986;697-73.
Shaffer RA Jr, Valenzuela G, Nittal RK. Esophageal perforation; a reassessment of the criteria for choosing medical or surgical therapy. Arch Intern Med 1992;152:757-61.
Trastek VF. A reassessment of the criteria for choosing medical of surgical therapy. Arch Intern Med 1992; 152:693.
Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM, O'Neill JA, Rowe MI. Pediatric Surgery. Section three: The esophagus and mediastinum. Forth edition. Year Book Medical Publishers Inc. 1986,677-27.

Várices esofágicas

Córdova SI, Sagaró E, Fragoso T, Trujillo ME, del Portillo V. Examen endoscópico de urgencia en el sangramiento digestivo alto. Rev Soc Bol Ped 1993; 32 (3):96-100.
De Ville de Goyet J, Alberti D, Falchetti D, Ragamonti W, Matricardi L, Clapuyt P et al. Treatment of extrahepatic portal hypertension in children by mesenteric to left portal vein bypass: a new physiological procedure. Eur J Surg 1999; 165:777-81.
Debray D, Lykavieris P, Gauthier F, Dousset B, Sardet A, Munck a et al. Outcome of cystic fibrosis associated liver cirrhosis: management of portal hypertension. J Hepatol 1999;31:77-83.
Ganguly S, Dasgupta J, Das AS, Biswas K, Guha Mazunder DN. Study of portal hypertension in children with special reference to sclerotherapy. Tropical Gastroenterol 1997; 18:119-21.
Reinoso MA, Sharp HL, Rank J. Endoscopic variceal ligation in pediatric patients with portal hypertension secondary to liver cirrhosis. Gastrointest Endo 1997; 46:244-46.
Sagaró E, Fragoso T, Córdova S. Escleroterapia endoscópica de várices esofágicas en niños. Rev Soc Bol Ped 1992; 31:187-90.
Shashidhar H, Langhans N, Grand RJ, Propanolol in prevention of portal hypertensive haemorrhage in children: a pilot study. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1999; 29:12-17.

Capítulo 119

Estómago

Félix Álvarez Rodríguez, Wladimiro F. García Pérez, María Elena Trujillo Toledo, Trini Fragoso Arbelo

Estenosis pilórica hipertrófica

La estenosis pilórica hipertrófica (EPH) es la causa más frecuente de obstrucción de la evacuación gástrica en lactantes, provocando vómitos no biliosos, desnutrición y alcalosis metabólica hipoclorémica. La EPH es más frecuente en niños de raza blanca (prevalencia de 1,5 a 4,0/1 000 nacidos vivos), pero menos en los de raza negra y rara en los orientales. Recientes informaciones sugieren incrementos en su incidencia. Los varones especialmente primogénitos, presentan esta afección 4 veces superior a las niñas.

Los descendientes de padres que hayan padecido de EPH tienen mayor riesgo de padecerla. En caso de una madre que haya padecido la enfermedad, los hijos tendrán 20 % y las hijas, 10 %. Se observa mayor incidencia de este trastorno en niños con grupos sanguíneos B y O.

CAUSA

Se desconoce la causa de la EPH, si bien, se han implicado múltiples factores. Hay evidencias de predisposición genética para desarrollar la afección.

No suele estar presente en el momento del nacimiento, posteriormente se presenta edema de la mucosa y submucosa pilórica, que ocasiona una obstrucción parcial luminal e hipertrofia del músculo pilórico. Los factores causales han motivado por décadas a los investigadores, sin embargo, hasta el presente, la causa definitiva no se ha precisado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El vómito no bilioso es el primer síntoma de la EPH. En su comienzo puede ser en proyectil o no, pero suele ser progresivo y se presenta después de la toma de leche, en forma intermitente o permanente. Aproximadamente comienza en la tercera semana de la vida, pero pueden aparecer durante la primera semana o posteriormente hasta el quinto mes. Tras el vómito, el niño se muestra hambriento.

Al mantenerse el cuadro emético se presentan desequilibrios hidroelectrolíticos que conducen a alcalosis metabólica hipoclorémica. A pesar de la deficiencia de potasio corporal, los valores séricos suelen mantenerse. El desequilibrio ácido-básico e hidromineral y la afectación nutricional se incrementarán acorde con un diagnóstico y tratamiento temprano o tardío.

Se puede observar íctero a predominio de bilirrubina indirecta o no conjugada en 50 % de los niños, debido a deficiencia transitoria de la glucuronil transferasa hepática, además, puede haber vómitos sanguinolentos, como resultado de gastritis o esofagitis agudas. Algunos niños presentan diarreas de hambre.

DIAGNÓSTICO

La palpación de la masa pilórica (oliva) es fundamental, es firme, móvil, de unos 2 cm de longitud, dura, que se palpa mejor con el facultativo por el lado izquierdo del paciente y se localiza por encima y a la derecha del ombligo, en el epigastrio medio por debajo del reborde costal derecho. Tras la toma de pecho o leche, puede visualizarse una onda peristáltica gástrica que va progresando a lo largo del abdomen. Después del vómito se facilita la palpación de la oliva pilórica debido a la relajación de la musculatura abdominal. Un médico con experiencia puede diagnosticar clínicamente del 60 al 80 % de los casos. El ultrasonido ha sustituido las técnicas radiológicas baritadas en los casos difíciles.

Criterios diagnósticos: engrosamiento del músculo pilórico mayor de 4 mm o una longitud global del píloro superior a 14 mm. El ultrasonido tiene una sensibilidad del 90 %. Las técnicas con bario muestran un conducto pilórico alargado (signo de la cuerda), una protuberancia del músculo pilórico hacia el antro (signos del hombro) y unas líneas paralelas de bario en el interior de un conducto estrechado (signo del doble tracto).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el reflujo gastroesofágico funcional del lactante, el niño presenta regurgitaciones que no repercuten en su crecimiento y desarrollo. Otras causas de vómitos no biliosos como la gastroenteritis, la hipertensión endocraneana y los trastornos metabólicos deben tenerse presente. Además, causas menos frecuentes de síndrome emético diferenciable de la EPH: Entidades quirúrgicas como membranas luminales, atresia pilórica, duplicidad gástrica, vólvulo gástrico, tejido pancreático ectópico y estenosis duodenal.

TRATAMIENTO

Resulta fundamental corregir las pérdidas de agua, ácidos, bases y electrólitos. Se ofrece la fluidoterapia intravenosa con suero salino del 0,45 al 0,9 % en dextrosa del 5 al 10 % añadiendo entre 30 y 50 mEq/L de cloruro de potasio.

Se debe alcanzar concentraciones de bicarbonato sérico inferiores a 30 mEq/L lo cual señala que la alcalosis está corregida.

Los vómitos deben cesar cuando el estómago esté vacío, la rehidratación debe lograrse en menos de 24h.

El procedimiento quirúrgico de elección es la pilorotomía de Ramstedt. Se realiza a través de una

incisión transversal o por vía laparoscópica, se escinde la masa pilórica subyacente sin cortar la mucosa y se cierra la incisión.

Puede haber vómitos posoperatorios secundarios a edema del píloro. Los vómitos persistentes por más de una semana sugieren pilorotomía incompleta, gastritis, hernia hiatal, acalasia, entre otras. El tratamiento quirúrgico resulta, en general, curativo. La mortalidad quirúrgica oscila entre 0 y 0,5 %.

Se reportan éxitos con dilatación endoscópica con balón neumático quedando por confirmar su utilidad.

Otras causas de obstrucción de la evacuación gástrica

Obstrucción congénita del tracto de salida gástrico

La atresia pilórica o por membranas en el antro son raras y representan menos del 1 % de todas las atresias y diafragmas del aparato digestivo. La causa de estos defectos es idiopática. Los recién nacidos con atresia pilórica presentan vómitos no biliosos y distensión abdominal desde el primer día de nacidos. En la mayoría de los casos, existe polihidramnio, bajo peso al nacer; puede haber rotura gástrica. En los casos de membrana antral, puede aparecer como un delgado tabique cerca del conducto pilórico. La endoscopia ha sido útil para identificar dichas membranas. El tratamiento de base es quirúrgico; primero deben corregirse la deshidratación y la alcalosis hipoclorémica.

Estómago en cascada

Es una variante congénita o adquirida de la anatomía gástrica. Consiste en una biloculación del estómago, con un saco posterosuperior, formado por la cúpula gástrica y otro saco anteroinferior, constituido por cuerpo gástrico distal y antro. Ambas cavidades están separadas por un ángulo agudo formado por la cara posterior del estómago. El contraste baritado que penetra en el estómago accede primero al saco superior y cuando rebosa cae "en cascada" por el ángulo que lo separa del saco inferior, se observan 2 niveles líquidos, uno en cada saco, con su correspondiente cámara de gases. Esta anomalía anatómica no causa molestias por sí misma, la eructación puede resultar difícil por razones mecánicas, ocasionando un síndrome de globo gástrico al quedar el aire atrapado en la cámara posterior. La entrada de alimento en un estómago ya distendido puede producir síntomas posprandiales, referidos a epigastrio, como sensación de plenitud, opresión e hinchazón epigástricas. Algunos niños alivian sus molestias, con cambios de posición. El diagnóstico es radiológico, con el paciente en bipedestación y en posición lateral u oblicua. El tratamiento del paciente es sintomático, consiste en disminuir el volumen de las comidas habituales. Solo en casos extremos puede considerarse el tratamiento quirúrgico.

Duplicatura gástrica

Las duplicaciones se han atribuido a una falla de la recanalización luminal tras la etapa sólida del desarrollo embriogénico intestinal. Se presentan como formaciones quísticas o cilíndricas en la pared del estómago, de unos 12 cm de diámetro y no suelen comunicarse con la luz gástrica. El cuadro clínico se relaciona con una obstrucción parcial o total del tracto de salida del estómago. La duplicatura, cuando es comunicante, puede provocar ulceraciones mucosas y presentar hematemesis o melena. En estudios radiológicos contrastados pueden visualizarse como defectos extrínsecos que se localizan en la curvatura menor del estómago. El ultrasonido y la tomografía axial computarizada son útiles para precisar la estructura quística. El tratamiento es la extirpación quirúrgica.

Vólvulo gástrico

El vólvulo gástrico es una rara afección que consiste en la torsión del estómago sobre sí mismo. Se distinguen fundamentalmente 2 tipos en función del eje de torsión. El más común es el vólvulo órgano axial que se produce cuando el estómago rota más de 180° sobre el eje que une el cardias con el píloro. El cardias y la segunda porción del duodeno se encuentran fijos y actúan como puntos de anclaje, creando una obstrucción en asa ciega. El vólvulo mesentérico axial o transversal suele ser parcial (menor de 180°) y recurrente; su eje une transversalmente el punto medio de las curvaturas mayor y menor del estómago. En la patogenia de la torsión están implicados factores predisponentes, como laxitud de ligamentos, hernia diafragmática paraesofágica y elevación o eventración del hemidiafragma izquierdo. Del 15 al 20 % de los vólvulos se producen en niños con defectos congénitos del diafragma, como el orificio de Bochdalek. Como factores desencadenantes actúan el hiperperistaltismo y/o la presencia de tumores abdominales y procesos que empujan al estómago hacia arriba. Clínicamente se diferencian el vólvulo agudo y el

vólvulo crónico. El agudo suele ser organoaxial con obstrucción y estrangulación vascular. Se presenta de forma súbita con dolor epigástrico intensísimo, notable distensión del abdomen superior y náuseas violentas y persistentes que, de forma característica, no se acompañan de vómitos con contenido gástrico, sino que arrojan solo saliva, "vómitos secos". Es típica la imposibilidad de pasar el extremo distal del esófago con la sonda nasogástrica. La radiología simple de abdomen confirma el diagnóstico al mostrar el estómago lleno de aire e invertido en la parte superior del abdomen o dentro del tórax en una hernia diafragmática. El tratamiento es quirúrgico y muy urgente, la mortalidad supera el 50 %. El vólvulo crónico puede ser asintomático, pero en general produce dolor epigástrico recurrente de escasa intensidad, distensión abdominal y cuadros seudoanginosos. Puede pasar inadvertido o confundirse con un trastorno funcional hasta que se realiza una radiografía durante un episodio agudo y se observan dos niveles hidroaéreos en el hipocondrio izquierdo. Por lo general, el tratamiento es conservador. La desvolvulación puede conseguirse con la sonda nasogástrica o con el fibrogastroscopio, aunque la recidiva es la regla. En los casos con sintomatología más intensa, debería recurrirse a la cirugía para realizar una gastropexia y corregir los posibles factores predisponentes.

Enfermedad ácido-péptica

La enfermedad ácido-péptica comprende fenómenos inflamatorios erosivos y ulcerativos que afectan el aparato digestivo alto, con presentación clínica similar, que en un buen número de casos, se presenta con dispepsias u otras manifestaciones clínicas que pueden comprometer la vida de los pacientes, como por ejemplo la hemorragia.

Entre todos los cuadros pépticos, las gastritis de diversa causa constituyen la entidad más frecuentemente observada, y en general, se acepta que los cuadros de enfermedad ácido-péptica se desarrollan en la medida en que los factores agresivos prevalecen sobre los de protección. El uso de algunos medicamentos como antinflamatorios no esteroideos se ha relacionado con el aumento de niños con gastritis y úlceras secundarias.

La enfermedad ulcerosa péptica no es frecuente en la infancia, aunque puede ocurrir a cualquier edad incluyendo la neonatal. Existe el criterio de diferentes autores que la morbilidad ha aumentado en los últimos años, lo que está en relación con la introducción de medios diagnósticos como la endoscopia digestiva. Es difícil determinar exactamente las cifras de incidencia en la edad pediátrica, pero se calcula que en los últimos 10 años ha habido un aumento de la enfermedad en los países industrializados. Hospitales como el de Montreal diagnostican un promedio de 6 casos por año, mientras países del Caribe como Barbados informan una incidencia menor.

La úlcera péptica primaria, condición sin enfermedad subyacente, se define como pérdida circunscrita de tejido en las regiones del aparato gastrointestinal expuestas a la acción del ácido clorhídrico y la pepsina, favorecido por una serie de factores como el *Helicobacter pylori* (Hp). La úlcera secundaria o de estrés es la que está asociada a enfermedad o causa desencadenante.

Existen diversos factores como la presencia de historia familiar de úlcera, la herencia autosómica dominante con penetración incompleta, el grupo sanguíneo O y altos niveles de pepsinógeno I en suero. Factores ambientales como las condiciones climáticas, los hábitos dietéticos, y factores emocionales están asociados con la enfermedad ulcerosa y parecen tener importancia.

El estómago es un órgano con diferencias importantes en la histología y función de la mucosa en sus diferentes zonas. La mucosa del cardias contiene principalmente células secretoras de mucus, las del fundus y las del cuerpo contienen células parietales u oxínticas, responsables de la producción de ácido clorhídrico y células principales productoras de pepsinógeno. La función más notable del antro es la producción de la hormona gastrina, potente estimulante de la secreción ácida.

Como otros estimulantes de la secreción gástrica se conocen: histamina, cafeína, alcohol, pentagastrina, y estimulación colinérgica a través de los nervios vagos.

PATOGENIA

El criterio actual referente a la patogenia de la úlcera péptica es que representa el producto final de un desequilibrio entre los factores agresivos del ácido y la pepsina endoluminales y fuerzas inherentes a la defensa de la mucosa gástrica y duodenal.

Factores agresivos

Ácido clorhídrico: la estimulación de la secreción ácida por las células parietales está controlada por la acción de 3 secretagogos potentes: endocrino mediante la gastrina, nervioso colinérgico (nervio vago) y paracrino a través de la histamina.

La célula parietal posee receptores para estos 3 estímulos que pueden actuar individual o sinérgicamente. La histamina activa la adenilciclasa, la cual aumenta la concentración de AMP cíclico, activando así la bomba de hidrogeniones potasio-ATP asa de la célula parietal con secreción de hidrogeniones contra un gradiente de

concentración. La gastrina y la acetilcolina activan la secreción al nivel de la bomba de hidrogeniones al aumentar la concentración del calcio intracelular. El receptor H_2 de la histamina es el secretagogo más importante, pues juega un papel permisivo al sensibilizar la célula parietal a la acción de las demás sustancias. Esto queda demostrado por la eficacia de los antagonistas H_2 utilizados en el tratamiento de la úlcera péptica en los últimos tiempos.

Los pacientes ulcerosos presentan niveles de secreción ácida basal y estimulada, mayores que los de sujetos que no padecen la enfermedad. En algunos niños con úlcera duodenal se observa vaciamiento rápido de líquidos, lo que trae como consecuencia que el ácido gástrico supere las capacidades de neutralización del duodeno.

Pepsina: son enzimas que están presentes en el jugo gástrico e hidrolizan las proteínas a un pH ácido, y otras sustancias como las glicoproteínas y lipoproteínas del moco. Son secretadas como pepsinógenos por las células principales del fundus y cuerpo del estómago y las células de Brunner del duodeno y se convierten en pepsinas activas por acción de la acidez gástrica.

Los niveles séricos de pepsinógeno I son muy bajos en el período neonatal y aumentan durante la lactancia y la infancia, pero continúan por debajo de los del adulto hasta aproximadamente los 10 años de edad, incrementándose en la pubertad.

La gastritis superficial puede estar relacionada con la elevación del pepsinógeno I, también se ha asociado la hiperpepsinogenemia, heredada de manera autosómica dominante, con la úlcera duodenal.

Sales biliares: las sales biliares que refluyen a menudo del duodeno, dañan la mucosa gástrica, estimulan la secreción de pepsinógeno e interfieren con la integridad de la mucosa.

Drogas ulcerogénicas: las drogas ulcerogénicas (ácido acetil salicílico, esteroides, y antinflamatorios no esteroideos) modifican la estructura de las glicoproteínas de la mucosa, favoreciendo la penetración de pepsina y ácido dentro de la mucosa gástrica y disminuyendo la síntesis de las prostaglandinas.

La asociación entre los antinflamatorios no esteroideos (AINES) y la enfermedad ácido péptica se refleja en 2 tipos de lesiones: las agudas, relacionadas con un efecto tópico, y representadas por hemorragias y erosiones de la mucosa; y las crónicas, por úlceras.

La aspirina compuesta por salicilato lesiona el epitelio directamente.

Helicobacter pylori: es un bacilo gramnegativo, flagelado, microaerofílico, y productor de ureasa. Su transmisión es oral-oral u oral-fecal. Es una bacteria especializada morfológica y estructuralmente para vivir en el mucus y las lesiones más severas están relacionadas con la destrucción de las vacuolas mucinosas del epitelio de la mucosa gástrica. Se producen alteraciones estructurales severas, creando zonas desprotegidas debilitadas del epitelio a través de las cuales los agentes agresivos como el ácido clorhídrico, pepsinas y ácidos biliares podrían pasar la barrera defensiva, alcanzar la lámina propia subyacente generando en ella una infiltración severa de leucocitos polimorfonucleares y células redondas características del proceso inflamatorio y metaplasia; esto se debe a la presencia de adhesinas y receptores específicos en las células de la mucosa gástrica.

Esta bacteria es una gran productora de ureasa, y mediante ella se cataliza la reacción de urea a amonio y bicarbonato y estos productos crean un ambiente más alcalino, propicio para su perpetuación. El amonio puede causar lesión directa sobre la mucosa al alterar la respiración mitocondrial, altera además la integridad iónica del moco gástrico lo cual permite la difusión retrógrada de los hidrogeniones, favoreciendo la inflamación y la ulceración.

Produce una proteína inhibidora de la secreción de ácido gástrico y una catalasa que lo protege de los radicales de oxígeno producido por los neutrófilos. La bacteria tiene también mucinasa, lipasa y fosfolipasa que pueden alterar los constituyentes proteicos o lipídicos del moco, algunas cepas producen hemolisinas, también citotóxicos.

Otros mecanismos mediadores de inflamación incluyen: quimiotoxinas para neutrófilos que inducen la expresión de receptores de interleuquina 2, factor de necrosis tumoral y radicales oxidativos de los monocitos y los macrófagos. En el tejido afectado se encuentran aumentados el factor inhibidor de migración de los leucocitos, leucotrienos y factor activador de plaquetas. Cabe resaltar que el Hp es, además, productor de 2 proteínas que están estrechamente relacionadas con el daño del hospedero: la citotoxina vacuolizante denominada Vac A, que tiene un efecto citopático creando vacuolas en las células epiteliales y ulceración de la mucosa superficial. Todas las cepas de Hp tienen el gen Vac A, pero solo la mitad secretan la citotoxina activa y expresan los efectos citopáticos y vacuolizantes. La segunda proteína, Cag A induce la secreción de interleuquinas y del factor de necrosis tumoral α por las células gástricas epiteliales, y esta proteína es considerada un factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma gástrico.

Las respuestas inmunológicas celulares y humorales, son incapaces de eliminar la bacteria, la cual puede sobrevivir en un infiltrado inflamatorio a pesar de la producción de anticuerpos específicos. La actividad celular de la gastritis crónica puede dar lugar a una lesión inmunopatológica de los tejidos del huésped. Esta respuesta inmune sostenida puede ser una ventaja para el crecimiento de la bacteria, al mejorar la disponibilidad de sustancias de las que puede nutrirse.

De todo lo anterior se deduce que la patogenia de la inflamación y la ulceración, producida por este bacilo es multifactorial. Independientemente de los mecanismos, la resultante gastritis crónica puede acarrear atrofia gástrica, por lo tanto, los procesos malignos deben considerarse desde un punto de vista epidemiológico en individuos susceptibles.

Estrés: el estrés puede llegar a producir un aumento de la actividad de los centros parasimpáticos hipotalámicos que traen como resultado una hiperacidez y producción de úlceras gastroduodenales y hemorragias. Esta complicación se observa con frecuencia en pacientes que sufren quemaduras extensas (úlcera de Curling).

Se sabe desde hace tiempo, que las lesiones del sistema nervioso central también pueden provocar alteraciones viscerales a través de las vías vegetativas centrales. Un ejemplo significativo de esto lo constituye la úlcera de Cushing Rokitansky que se localiza en estómago y duodeno y ocurre con mayor frecuencia en niños con tumores de fosa posterior, generalmente unos días después de la resección quirúrgica del tumor. Las úlceras gástricas en estos niños son probablemente secundarias a una estimulación anormal del núcleo del vago situada en el bulbo central, lo que provoca un aumento de la secreción gástrica de ácido clorhídrico (Figs.119.1, 119.2 y 119.3).

Está bien documentada la aparición de lesiones agudas gastroduodenales y ulceraciones después de una intervención quirúrgica o tras un trauma grave. No está completamente aclarado el mecanismo responsable de estas lesiones. Los bajos estados de flujo sanguíneo que se encuentran en el shock hemorrágico podrían iniciar un cambio vascular directo en la mucosa.

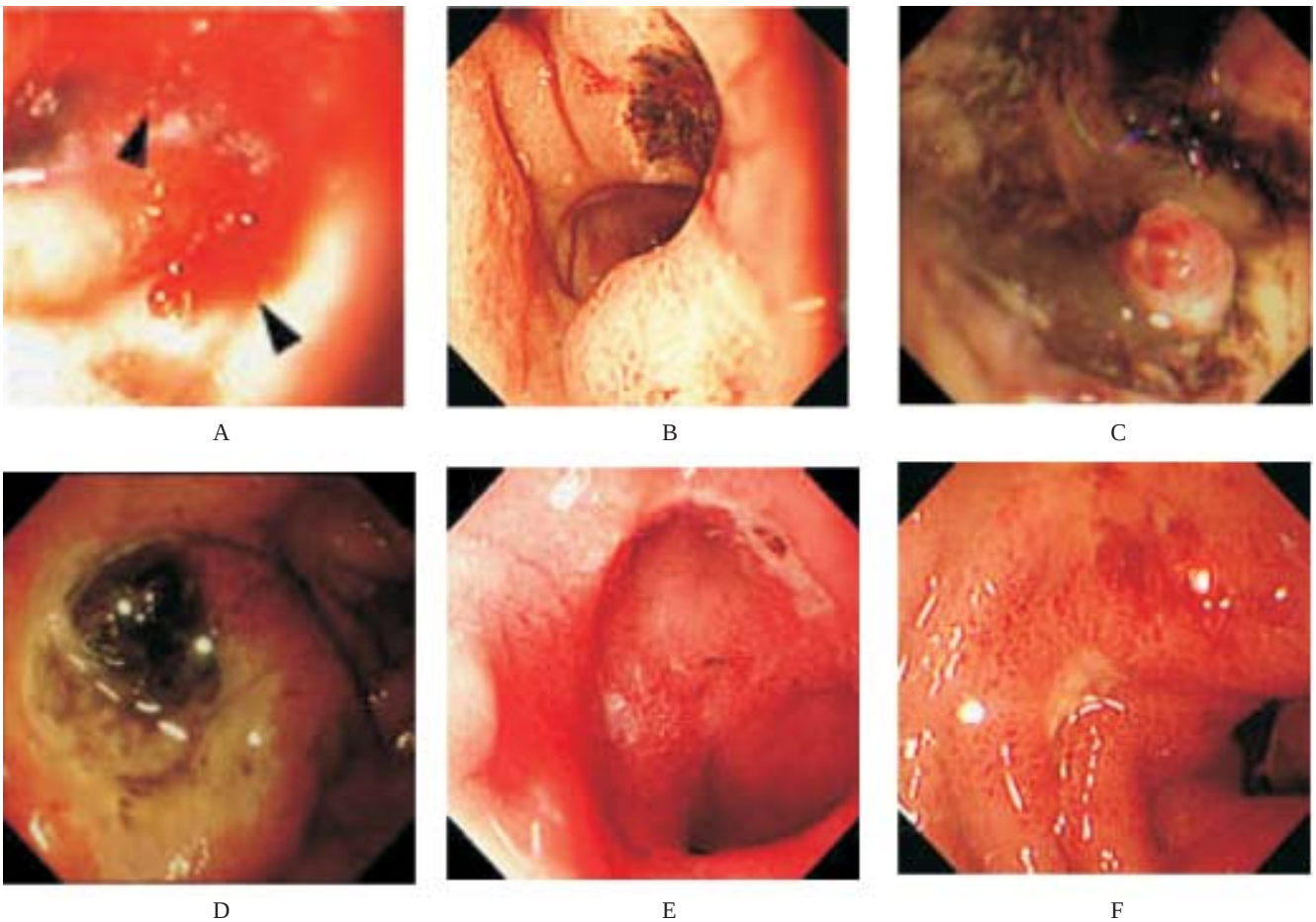
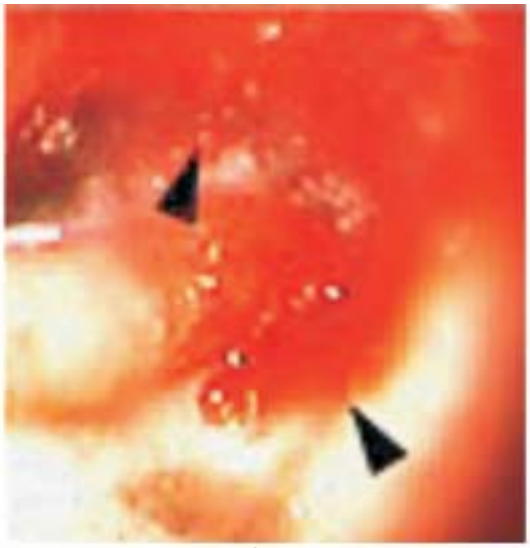


Fig. 119.1. Clasificación de Forrest. *Hemorragia activa:* A. Sangrado a chorro, arterial. B. Sangrado en forma de babeo, *Hemorragia reciente*: C. Vaso visible. D. Coágulo adherente. E. Fondo oscuro. *No evidencia de sangrado*: F. Fondo blanco.



A



B

Fig. 119.2. Indicaciones del tratamiento endoscópico de la úlcera péptica. A. Hemorragia activa en chorro o babeante. B. Hemorragia inactiva: Vaso visible o coágulo centinela.

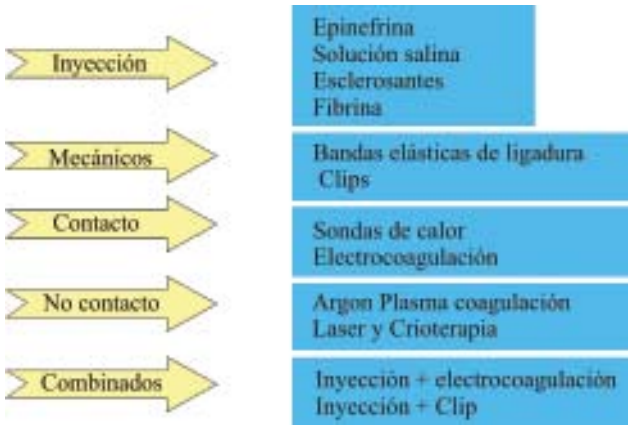


Fig.119.3. Métodos de homeostasis.

Factores emocionales: al parecer la úlcera péptica se presenta con mayor frecuencia en niños de personalidad autoexigente o sobreexigidos por padres y profesores.

Hábitos tóxicos: tabaco: Actúa como factor agresivo al reducir el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica inhibiendo la producción de prostaglandinas y aumentando el reflujo biliar dentro del estómago desde el duodeno.

Alcohol: estimula la secreción de ácido pepsinógeno e interfiere la integridad de la mucosa, favoreciendo la formación de úlcera.

Factores defensivos

Moco: es la primera línea de defensa de la mucosa gástrica. Se encuentra constituido por glicoproteínas que forman un gel con el agua. Impide la difusión de la pepsina, enlentece la de protones (favoreciendo así su neutralización) y crea una capa que ayuda a conservar un gradiente de pH que se mantiene además por la producción de bicarbonato al nivel epitelial y pancreático.

Bicarbonato: neutraliza los hidrógenos liberados por las células parietales.

Uniones intercelulares: las células epiteliales están conectadas por uniones estrechas que ayudan a evitar la penetración ácida.

Renovación celular: fundamental en la reposición del tejido afectado.

Flujo sanguíneo: su disminución se relaciona con la formación aguda de lesiones. Los capilares de la mucosa intercambian cloruro por bicarbonato en la superficie basal de la célula parietal y luego entregan el bicarbonato a la superficie del epitelio en la mucosa gástrica. Una disminución en el flujo disminuye la capacidad de amortiguar el pH.

Prostaglandinas: favorecen la producción de moco, secreción de bicarbonato, y regulan el flujo sanguíneo.

Factores de crecimiento: tanto el factor de crecimiento epidérmico como el factor a de transformación de crecimiento, estimulan el aumento de la mucosa intestinal favoreciendo la síntesis de ADN, por lo que desempeña un importante papel en la reparación de los tejidos.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La sintomatología de la úlcera péptica, extensiva a otras formas de enfermedad ácido- péptica varía considerablemente con la edad del paciente.

La úlcera primaria se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino y en mayores de 6 años, tiende a ser una lesión única, crónica y recidivante. En recién nacidos y lactantes, los síntomas corresponden a sus complicaciones: hemorragia, vómitos, distensión abdominal y perforación. La localización más común es la curvatura mayor del estómago.

La úlcera de estrés es un trastorno agudo, no se relaciona con antecedentes familiares ni con el sexo, puede localizarse en estómago o duodeno, ser única o múltiple, y aparece en pacientes graves, en el curso de una sepsis, deshidratación, hipoglucemia, *shock*, en grandes quemados, en pacientes con tumores del sistema nerviosos central. El pronóstico depende de la condición de base y predominan las deficiencias de factores de defensa, se asocia a isquemia, desequilibrio ácido-básico y deficiencia energética al nivel celular (Cuadro 119.1).

Cuadro 119.1. Características de las úlceras pépticas en la infancia

Primarias	**Secundarias**
• Duodenales	• Gástricas
• Crónicas	• Agudas
• Recurrentes	• No recurrentes
• Mortalidad baja	• Mortalidad alta
• Resistente al tratamiento	• Complicaciones y cirugía
• Relacionadas con *H. pylori*	• No relación con *H. pylori*

Síndrome de Zollinger Ellison

Es un síndrome muy raro que puede causar úlceras duodenales múltiples y recidivantes.

Es producido por un tumor o hipertrofia de las células de los islotes pancreáticos, que estimulan considerablemente la secreción gástrica por efecto de la gastrina sérica u otras hormonas, que produce una hipergastrinemia.

Existen otras enfermedades como la estenosis pilórica, el síndrome de intestino corto, el hiperparatiroidismo, el feocromocitoma, y la neoplasia endocrina múltiple que producen hipergastrinemia, aunque en menor escala que el Zollinger Ellison.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico incluye la diferenciación entre las afecciones que se consideran pépticas (esofagitis, gastritis, duodenitis, úlceras) así como las alteraciones funcionales que las acompañan: reflujo biliar, trastornos de la evacuación gástrica, cuyo punto común es la dispepsia, que además de dolor epigástrico, abdominal o retroesternal puede incluir regurgitaciones, sensación de plenitud, eructos y distensión abdominal.

Son varias las entidades que simulan los síntomas de las condiciones pépticas y a la hora de establecer un diagnóstico diferencial deben tomarse en consideración las causas de dolor abdominal crónico orgánicas o funcionales, por ejemplo: giardiasis, pancreatitis, enfermedades de las vías biliares, enfermedades renales, enfermedades inflamatorias del intestino, entre otras.

La sospecha clínica de *H. pylori* puede partir de síntomas como dolor abdominal crónico, dispepsia, y vómitos, aunque algunos pacientes infectados pueden permanecer asintomáticos.

La endoscopia puede practicarse en todas las edades, y brinda una información directa acerca del tipo de lesión, localización, y sus características; permite tomar biopsias para diagnóstico histológico e identificar la presencia de hemorragia o no y realizar tratamiento endoscópico para corregir la hemorragia digestiva (ver figuras 125.45 y 125.46 de Endoscopia digestiva superior).

La radiología del aparato digestivo superior tiene indicación en el estudio de pacientes crónicos con probable alteración anatómica utilizando fluoroscopia o técnicas con doble contraste. Es superada por la endoscopia, ya que no detecta lesiones superficiales y puede ofrecer resultados falsos positivos.

Helicobacter pylori (Hp): Métodos diagnósticos

- La endoscopia permite precisar lesiones de gastritis antral tipo nodular, aunque pueden existir pacientes con mucosa gástrica macroscópicamente normal. Es muy útil la visualización directa de las lesiones y la obtención de muestras de biopsias para procesar por otros métodos.
- El cultivo de la mucosa gástrica antral es el método más preciso por su gran especificidad para el diagnóstico del Hp, requiere un tiempo de 5 a 7 días. Permite realizar antibiograma en pacientes con fracasos terapéuticos.
- El diagnóstico anatomopatológico brinda información acerca de la afección hística, y las tinciones de hematoxilina y eosina, Giemsa o plata (técnica de Warthin-Starry), que, modificada, facilita la identificación de la bacteria en la muestra de mucosa antral, y pone en evidencia los cambios histológicos sugestivos de gastritis crónica activa o inactiva.
- La prueba de la ureasa es de diagnóstico rápido, pues aporta el resultado en minutos, y se basa en la transformación de la urea. Al tomar la muestra de biopsia mediante la endoscopia, el fragmento de tejido se coloca en una solución de urea y un cambio a color violeta indica la presencia de ureasa presumiblemente del bacilo.

- La serología detecta los anticuerpos antiHp de tipo IgG mediante la técnica de ELISA. Este método es altamente específico y sensible para determinar el antecedente de infección. Tiene la ventaja de ser no invasivo, útil en estudios epidemiológicos y en la selección de pacientes para realizar endoscopia y otros métodos invasivos. Los títulos de estos anticuerpos se mantienen en suero entre 6 y 8 meses.
- La prueba del aliento con urea C13 es un método fácil, no invasivo, con elevada sensibilidad y especificidad, y se basa en la producción de ureasa por parte del Hp, desdoblando la urea marcada con producción CO_2 marcado que se detecta en el aliento.

TRATAMIENTO

Persigue como objetivo aliviar los síntomas, cicatrizar las lesiones, anular la inflamación de la mucosa, evitar las recidivas y las complicaciones. Las estrategias del tratamiento incluyen neutralizar el ácido, inhibir la secreción de ácido, promover la defensa de la mucosa contra el ácido y la pepsina, erradicar el Hp y suprimir los factores coadyuvantes. Han sido utilizados varios esquemas de tratamientos para la erradicación de la infección por Hp con una duración por un período entre 1 y 2 semanas.

En la dieta, se recomienda la abstinencia de cafeína y alcohol, y evitar los alimentos causantes de dispepsia, lo cual difiere de un paciente a otro. Una dieta adecuada sin irritantes gástricos, disminuye los síntomas, pero existen dudas acerca de su efecto sobre la cicatrización.

Fármacos que reducen el ácido:

- Antiácidos (neutralizan la acidez): se han usado durante años en lactantes y niños, varían en su composición y potencia, pero todos disminuyen la concentración de iones hidrógenos neutralizando la acidez gástrica, pueden favorecer la microcirculación de la mucosa y la liberación de prostaglandinas. No tienen efecto en la erradicación del Hp y generalmente no son útiles para curar las úlceras, por lo que en la actualidad han sido desplazados por medicamentos más eficaces y de más fácil administración. Se recomiendan la mezcla de hidróxido de aluminio y magnesio para evitar efectos secundarios, estreñimiento o diarrea a la dosis de 0,5 mL/kg, una hora después de los alimentos y antes de dormir. Estos medicamentos interfieren con la absorción de los bloqueadores H_2 de la histamina.
- Antagonistas de los receptores H_2 (Cuadro 119.2): como grupo, estos medicamentos son muy eficaces, la disminución o desaparición de los síntomas se logra rápidamente, tienen un excelente perfil de seguridad, y se ha reportado curación de las úlceras en más del 90 % después de 8 semanas, por lo que son el tratamiento preferido para la población pediátrica. En la actualidad, se dispone de cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina. Se ha demostrado que de acuerdo con el ritmo circadiano de la secreción ácida gástrica, el pico máximo de secreción ocurre entre la 1 y las 2 de la madrugada, lo cual es crítico para la formación de las úlceras debido a que el efecto amortiguador de la saliva y los alimentos se encuentran ausentes, por lo que las dosis nocturnas en el tratamiento deben priorizarse. Deben utilizarse terapias de mantenimiento con la mitad de la dosis terapéutica por el riesgo de recaída. Estos medicamentos no tienen acción antibacteriana, por lo que no son útiles para erradicar el Hp. La cimetidina ha sido usada en lactantes y niños y la dosis general es de 20 a 40 mg/kg/día por vía oral dividida en 3 ó 4 subdosis. La dosis máxima es 300 mg, 4 veces al día. La ranitidina se administra de 5 a 10 mg/kg/día por vía oral dividida 2 veces al día. La dosis máxima recomendada es de 150 mg/12h, si bien puede ser eficaz, cuando se proporcionan 300 mg como una dosis única por la noche. La famotidina se administra en dosis de 1 mg/kg/día, 2 veces al día, dosis máxima de 20 mg. Estos medicamentos pueden utilizarse de forma prolongada como dosis de mantenimiento.

Cuadro 119.2. Antagonista de los receptores H_2

Tipo de medicamento	Dosis recomendada
Cimetidina	20-40 mg/kg/día
Ranitidina	5-10 mg/kg/día
Famotidina	1 mg/kg/día
Nizatidina	10 mg/kg/día

- Inhibidores de la bomba de protones (inhibidores de la secreción del ácido) (Cuadro 119.3): el más conocido en pediatría es el omeprazol. Son muy eficaces para inhibir la secreción del ácido por las células parietales, por lo que es el tratamiento de elección para los trastornos que cursan con hipersecreción de ácido gástrico. Son inhibidores de la bomba de protones, ya que inhiben el intercambio de hidrogeniones H^+ - K^+ en la célula parietal y pueden suprimir la producción de ácido estimulado por cualquier secretagogo. Son eficaces para cicatrizar las úlceras y en la esofagitis. La dosis recomendada en niños es de 1 a 3 mg/kg/día en 1 ó 2 dosis al día y el lanzoprazol de 1 a 4 mg/kg /día.

Fármacos que aumentan la resistencia de la mucosa: Los medicamentos que cumplen con esta función son el sucralfato, las prostaglandinas, y los compuestos de bismuto.

Cuadro 119.3. Inhibidores de la bomba de protones

Tipo de medicamento	Dosis recomendada
Omeprazol	1 a 3,3 mg/kg/día
Lanzoprazol	1 a 4 mg/kg/día
Esomeprazol	No dosis para niños
Pantoprazol	No dosis para niños
Rabeprazol	No dosis para niños

- Sucralfato: está compuesto de sacarosa y aluminio, es eficaz en gastritis y úlceras secundarias, así como en gastritis asociadas a reflujo biliar duodenogástrico. No inhibe la secreción de ácido, se une a la base de la úlcera y actúa como barrera entre la mucosa y el contenido luminar. También se une a la pepsina y a las sales biliares. Puede favorecer el flujo sanguíneo de la mucosa y su renovación celular, la producción de moco gástrico y la secreción de bicarbonato. Los efectos secundarios son mínimos y las dosis recomendadas en niños es 125 a 250 mg, 4 veces al día en lactantes y preescolares, 500 mg, 4 veces al día en escolares, y en niños mayores la dosis es de 1 g, 4 veces al día. La prostaglandina E es la que ha demostrado tener propiedades citoprotectoras en el aparato gastrointestinal, y el misoprostol, análogo de la prostaglandina E1 ha sido el utilizado con mayor frecuencia. Su eficacia está dada por la estimulación del moco, la secreción de bicarbonato, el aumento del flujo sanguíneo de la mucosa y la inhibición de la producción de ácido. En bajas dosis aumentan la defensa de la mucosa, y en dosis más altas inhiben la secreción de ácido. Su indicación principal es en los pacientes con daño en la mucosa secundario al uso de AINE y la dosis recomendada en niños es de 1 a 2 mcg/kg/día. Los compuestos de bismuto coloidal (subcitrato y subsalicilato) proporcionan una barrera protectora contra la lesión por ácido y pepsina en sitios de irritación gástrica y ulceraciones, y además de neutralizar el ácido, aumentan la producción de moco y prostaglandinas. Son compuestos bien tolerados, que han tenido un papel importante en el tratamiento de la gastritis por Hp aunque se han reportado efectos adversos (oscurecimiento de heces y lengua por excreción del sulfuro de bismuto, náuseas, vómitos), estos efectos no son peligrosos y desaparecen con la supresión del medicamento, por lo que su uso es recomendado por encima de 8 años de edad, no constituyendo un medicamento de primera elección en la enfermedad ulceropéptica. Se utiliza la dosis del adulto: tabletas de 120 mg, 4 veces al día antes de cada comida y antes de dormir, o 2 veces al día, 2 tabletas antes del desayuno y dormir por un período de 4 a 8 semanas; si se requiere su continuación es necesario esperar un período similar para iniciarlo nuevamente. El régimen de 4 tabletas al día es más efectivo en la erradicación del Hp. En pacientes con disfunción renal crónica o hipersensibilidad a las sales de bismuto está contraindicado.

Erradicación del *Helicobacter pylori* (Cuadro 119.4): se han utilizado múltiples medicamentos y esquemas terapéuticos. Se recomienda que no se prescriba monoterapia. Las combinaciones más efectivas se basan en una triple o cuádruple terapia, con un porcentaje de erradicación del 95 %. A continuación se detallan los esquemas evaluados con más eficacia en niños:

- Omeprazol 1mg/kg/día, hasta 20 mg, 2 veces al día; o lanzoprazol 1,5 mg/kg/día hasta 30 mg, 2 veces al día; amoxicillina: 50 mg/kg/día hasta 1g, 2 veces al día y claritromicina: 15 mg/kg/día hasta 500 mg, 2 veces al día.
- Omeprazol o lanzoprazol + amoxicillina + metronidazol: 20 mg/kg/día hasta 500 mg, 2 veces al día.
- Omeprazol o lanzoprazol + claritromicina + metronidazol + sales de bismuto.
- Omeprazol o lanzoprazol + amoxicilina + metronidazol + sales de bismuto.

El tratamiento varía, según el esquema usado entre 1 y 2 semanas. El paciente con enfermedad ácido-péptica debe adaptarse a las condiciones de su enfermedad crónica y sus variaciones clínicas, por lo que el niño y su medio familiar deben ser evaluados en consulta de psicología o psiquiatría.

Cuadro 119.4. Erradicación *Helicobacter pylori*

Medicamentos	Dosis
Claritromicina	15 mg/kg/día
Amoxicillina	50 mg/kg/día
Azitromicina	10 mg/kg/día
Tetraciclina	25-50 mg/kg/día
Metronidazol	25 mg/kg/día
Sales de Bismuto	480 mg/día en 2 ó 4 dosis

Cirugía: se limita a complicaciones quirúrgicas representadas por hemorragias incontrolables, perforación, o penetración a vísceras vecinas, así como a las obstrucciones producidas por secuela de deformidad cicatricial (síndrome pilórico).

GASTRITIS

Las gastritis constituyen una afección a menudo olvidada en la edad pediátrica, aunque con el advenimiento e introducción de la endoscopia en niños ha podido comprobarse su incidencia, que no es tan rara.

Las gastritis como las úlceras se clasifican en primarias (pépticas) o secundarias a otras lesiones que dañan la integridad de la mucosa gástrica o duodenal. Las gastritis y las úlceras están íntimamente relacionadas.

La gastritis es un proceso inflamatorio de la mucosa gástrica sin disgregación, que muchas veces solo se detecta en el estudio histológico.

Los factores determinantes de la gastritis y la enfermedad ulcerosa comprenden los mediadores de la inflamación de la mucosa, como los radicales libres de oxígeno, las linfocinas y las monocinas.

CLASIFICACIÓN

Según su evolución, se clasifican en agudas y crónicas y según su causa en: infecciosas, químicas, alérgicas y por estrés.

La causa de la gastritis en adolescentes y adultos se aproximan: ingestión de alcohol, tabaquismo, antinflamatorios no esteroideos (AINEs) y *Helicobacter pylori* (Hp) (Cuadro 119.5).

Cuadro 119.5. Causa de las gastritis en niños y adolescentes

Infecciones
- *Helicobacter pylori.*
- Citomegalovirus, Herpes simple.
- Candida albicans.

Trastornos inmunoalérgicos
- Alergia gastrointestinal.
- Gastritis eosinofílica.
- Gastritis autoinmune atrófica.
- Enfermedad de Crohn.
- Inmunodeficiencias.

Fármacos y tóxicos
- Aspirina y antinflamatorios no esteroideos.
- Corticoesteroides.
- Teofilina y otros fármacos.
- Lejía, aguarrás y otros corrosivos.
- Alcohol, tabaco.

Situaciones de estrés
- Traumatismo craneal.
- Quemaduras.
- Sepsis y enfermedades graves.

Otros procesos
- Reflujo de ácidos biliares.
- Gastritis hipertrófica de Menetrier.Patogenia

Se invocan como responsables las sustancias mediadoras de la inflamación gástrica, como los leucotrienos y radicales libres de oxigeno.

Debe existir un balance entre los factores agresivos y defensivos de la mucosa gástrica. Cuando existe un desbalance de estos factores, el resultado es la inflamación gástrica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dolor abdominal, vómitos, sensación de plenitud gástrica, astenia, anemia, hematemesis o melena.

DIAGNÓSTICO

Gastritis crónica: el síntoma dominante es el dolor abdominal crónico sin hallazgos clínicos concluyentes en una correcta exploración física. El diagnóstico clínico y radiológico de las gastritis no es siempre evidente, por ello alcanza gran valor el estudio endoscópico que nos permite la visualización en la mucosa gástrica de eritema, granularidad, nodularidad, hemorragias subepiteliales, y friabilidad en la mucosa (Ver figuras 125.38, 125.39, 125.40,125.41 y 125.42).

Las gastritis superficiales: se caracterizan por edema, congestión y secreción más o menos adherente, el aspecto de la mucosa puede variar desde una simple congestión hasta una hipertrofia marcada de los pliegues con exulceraciones que pueden sangrar, sobre todo en las gastritis producidas por medicamentos.

Las gastritis crónicas hipertróficas: aparecen con imágenes gastroscópicas, caracterizadas por un aspecto mamelonado de la mucosa que hace recordar, en ocasiones, el aspecto tumoral.

La atrofia gástrica o gastritis atrófica: es otro proceso crónico de evidente diagnóstico endoscópico, la mucosa se visualiza fina, suave, de color rosado pálido, que deja ver por transparencia los vasos de la submucosa, los pliegues gástricos desaparecen totalmente o por zonas.

La endoscopia nos permite realizar la toma de biopsias para el estudio anatomopatológico, la cual nos proporciona el diagnóstico definitivo. La evidencia histológica de la inflamación de la mucosa es esencial para establecer el diagnóstico confirmado de gastritis.

Gastritis infecciosas

Ocurre con frecuencia en pacientes inmunodeprimidos, en el curso de infecciones por *Citomegalovirus, Cándida albicans, Herpes simple*.

Gastritis medicamentosa por antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) causan inflamación de la mucosa gástrica, por reducción de la síntesis de prostaglandinas a ese nivel. El riesgo de

lesión gastrointestinal depende de la dosis empleada del medicamento, de la susceptibilidad del paciente y si se combina o no con otras drogas, especialmente los esteroides.

El tratamiento exige suspender los AINEs o reducir las dosis cuando es imprescindible continuar el tratamiento, tratando profilácticamente la úlcera gastroduodenal con antihistamínicos H_2 (cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina) o misoprostol, análogo de las prostaglandinas.

Gastritis eosinofílica

Se localiza con mayor frecuencia en el antro gástrico y ocurre por una infiltración de eosinófilos en la mucosa, muscularis mucosae o en la serosa, puede acompañarse de afectación esofágica o intestinal, y los pacientes en su mayoría presentan eosinofilia periférica, incremento de la IgE, anemia por deficiencia de hierro e hipoalbuminemia.

Gastritis por estrés

La patogenia es multifactorial, se produce una disminución de los factores defensivos de la mucosa gástrica (isquemia local por alteración del flujo sanguíneo, disminución de la producción de moco, y alteración de la producción local de prostaglandinas) en el curso de enfermedades graves como quemaduras extensas, traumatismos, *shock* séptico, y un aumento de los factores agresivos (incremento de la secreción ácida gástrica).

Gastritis autoinmune

Se caracteriza por atrofia gástrica con deficiencia de factor intrínseco, aclorhidria, y anemia secundaria a mal absorción de vitamina B_{12}. Existen autoanticuerpos contra las células parietales gástricas.

Gastritis hipertrófica (enfermedad de Menetrier)

Se asocia a pérdida de proteínas por la mucosa gástrica de causa desconocida y en niños se asocia a una infección anterior por citomegalovirus, micoplasma, herpes virus, o adenovirus; a diferencia del adulto, su curso es benigno y tiende a resolverse espontáneamente.

En el tratamiento de esta entidad, se emplea la albúmina intravenosa para compensar la hipoalbuminemia, los edemas y la ascitis que puede causar la gran pérdida de proteínas.

Gastritis por *Helicobacter pylori*

La infección por este microorganismo es responsable de un elevado número de gastritis en niños, se trasmite de persona a persona, siendo considerado en la actualidad el agente causal fundamental de la gastritis antral crónica y la úlcera duodenal en la edad pediátrica. La prevalencia ha aumentado con la edad, y la positividad es mayor en las comunidades más pobres. En países desarrollados, existe baja tasa de infección en niños asintomáticos, pero la prevalencia aumenta si se investigan los que tienen síntomas dispépticos.

Los determinantes de virulencia del Hp son los complejos Vac A y Cag A. El genotipo Cag A+ se asocia con la inflamación gástrica, aumentando el riesgo de úlcera duodenal y adenocarcinoma gástrico.

El estudio de los determinantes genéticos permitirá conocer el espectro patogénico de la infección por Hp y seleccionar mejor los candidatos al tratamiento.

TRATAMIENTO

Los objetivos son erradicar el Hp y mejorar los síntomas.

La monoterapia es ineficaz para erradicar el Hp. La tendencia actual es la triple terapia (ver Enfermedad ácido-péptica).

BEZOARES

Los bezoares son recolecciones de material ingerido que se acumulan con el tiempo en el estómago o intestino delgado. Son cuerpos extraños poco comunes, compuestos por conglomerados de materia animal o vegetal en el aparato gastrointestinal: pelo, fibras vegetales, determinados minerales, goma laca e, incluso, conglomerados de leche o algunos medicamentos. En ocasiones, contienen fibras artificiales de muñecos, muebles o alfombras, o pelo de animales; compactados, que toman el molde del estómago o del intestino que los contiene.

Se señala que hasta el siglo XVIII se atribuyeron a los bezoares poderes especiales, fundamentalmente la habilidad de neutralizar venenos; los bezoares extraídos de animales fueron muy apreciados por sus poderes mágicos. Además de destruir venenos; se creía que evitaban epilepsia, disentería, peste y lepra; a veces, usados como amuletos, proporcionaban protección contra espíritus malignos.

Cuatro tipos de bezoares han sido descritos basados en su composición: tricobezoares, fitobezoares, lactobezoares y farmacobezoares.

Baudemant describió por primera vez en 1779 el tricobezoar o pelota de pelo. Los tricobezoares se componen de pelo y sustancias vegetales y comprenden 3 % del total de casos reportados en la literatura. Ocurren principalmente en el sexo femenino, en el que se encuentran el 90 % de los pacientes. En cuanto a la edad, el 80 % son menores de 30 años, siendo el grupo etáreo más frecuente entre 10 y 20 años. Constituyen el 50 % de los bezoares y generalmente son pacientes

con trastornos emocionales o retardo mental. El tamaño es variable dependiendo del tiempo de evolución y del hábito de tricofagia, el de mayor tamaño que ha sido reportado es de 3,2 kg y 62 cm.

Se atribuye a *Quain en* 1854, la primera comunicación de un fitobezoar producido por restos de coco.

Los fitobezoares se presentan con mayor frecuencia, más del 70 %, en el sexo masculino, favorecidos por la ingestión de determinados alimentos, defectos en el mecanismo normal del vaciamiento gástrico y antecedentes de cirugía gastrointestinal.

Los lignobezoares están formados por astillas de madera. En años recientes se han descrito otros tipos de bezoares; relacionado con la dieta están los lactobezoares, relacionados con la ingestión de medicamentos están los farmacobezoares. Aún cuando casi todos los lactobezoares ocurren en prematuros, se describieron inicialmente en lactantes a términos.

ETIOPATOGENIA

Los tricobezoares, por lo general, están compuestos por pelo del propio enfermo, otras fuentes son pelos de muñecas, pelos de animales, pelos de alfombras, tapetes y frazadas. Pueden crecer con lentitud durante muchos años, y formar un molde del estómago y prolongarse al intestino.

Aproximadamente 1/2 000 niños presentan tricotilomanía, muchos de ellos presentan tricofagia y no todos, tricobezoares. Se considera la longitud del cabello como un factor de gran importancia en su formación, así como la cantidad deglutida, la motilidad intestinal disminuida, las alteraciones de la mucosa, las secreciones gástricas y la grasa de la dieta.

Se plantea que el cabello que se ingiere es atrapado en los pliegues de la mucosa gástrica y debido a la insuficiente superficie de fricción necesaria para la propulsión, es retenido. Independientemente del color del cabello, este es transformado a negro debido a la desnaturalización de las proteínas por el ácido del jugo gástrico.

Los fitobezoares son compuestos de plantas y material vegetal. El níspero *(Diospyros virginiana)* constituye la fibra patógena en el 75 % de los casos; otras sustancias encontradas incluyen apio, piel de uvas, ciruelas, pasas, puerro, remolacha, col, rábano, naranja, fibras de coco, manzana, zanahoria. Pequeños carotenomas gástricos han sido descritos en lactantes cuando se utiliza la zanahoria como espesante de sopas para su alimentación, aunque los carotenomas se reportan con mayor frecuencia en la porción final del intestino delgado. Los fitobezoares, en su composición, son concreciones de fibras de celulosa adheridas por un cemento proteináceo. Aunque la fuente vegetal de procedencia es diversa, el factor fundamental en su formación son las fibras vegetales, compuestas por celulosa y hemicelulosa, que son polisacáridos no absorbibles, y la lignina, que es un compuesto no hidrocarbonado presente en distintas proporciones según el tipo de planta y su estado funcional.

No está bien aclarado por qué se forman, pero se atribuyen a algunos factores como masticación insuficiente, hipoclorhidria y motilidad inadecuada del antro gástrico.

La pérdida del mecanismo regulador de la evacuación gástrica favorece el éstasis y la retención de alimentos, con el consecuente acúmulo de fibras vegetales. La gastritis resultante aumenta la producción de moco, que colabora a la formación y crecimiento del fitobezoar. Cuando hay antecedentes de operaciones del estómago, la mayoría de los bezoares se encuentran en el intestino delgado a causa de la mayor facilidad y rapidez de la evacuación gástrica.

Por último, el uso de opiáceos, la distrofia muscular y la neuropatía alcohólica, son factores predisponentes por un mecanismo parecido al de la gastroparesia diabética.

Los lactobezoares han sido descritos en lactantes recibiendo biberones con leche artificial insuficientemente diluida o en los que están recibiendo leche espesada como tratamiento antiemético, también en aquellos tratados con atropina o sus derivados.

Al principio, se creyó que la causa se relacionaba con el alto contenido de caseína en las fórmulas para prematuros. Y aunque la formación de un coágulo más firme contribuye, existen otros factores como: la alimentación más temprana de lactantes muy pequeños o muy graves; el uso de fórmulas alimentarias de alta densidad y alto contenido calórico (24 Cal/onza), con lactosa, caseína y triglicéridos de cadena media; un aumento en el contenido de calcio en las fórmulas para prematuros; y el uso de alimentos por goteo.

En las fórmulas concentradas para alimentación de lactantes se involucra la posición dorsal del paciente durante la ingesta. Esto favorece el retardo de la evacuación gástrica, lo que a su vez determina una mayor deshidratación de la mezcla. Si el bezoar en formación traspone el píloro, se mezcla con las secreciones biliopancreáticas determinando cuadros oclusivos.

Los farmacobezoares están compuestos por medicamentos; los más frecuentes: los antiácidos (gel de hidróxido de aluminio, sucralfato), colestiramina, fórmulas

enterales, preparados de psillium, nifedipina, aspirina con cubierta entérica, entre otros.

Tienen mayor riesgo los prematuros o los pacientes en unidades de cuidados intensivos. Se reportan bezoares esofágicos relacionados con el uso continuo de sucralfato y se ha informado de un lactante con estenosis esofágica por esta causa. Se consideran como factores predisponentes la hipoactividad intestinal, la deshidratación y el uso de anticolinérgicos o narcóticos concomitantes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los bezoares se presentan con síntomas de obstrucción intestinal alta; entre ellos, dolor abdominal, náuseas, vómitos, anorexia, pérdida de peso. Se puede palpar una masa abdominal de localización epigástrica, relativamente móvil, firme y dolorosa a la palpación.

En ocasiones, se comporta como una subobstrucción crónica. Se señala halitosis intensa debida al material en putrefacción en el estómago.

Los tricobezoares, como ya fue mencionado, por lo general, están compuestos por pelo del propio enfermo, por lo que el antecedente de tricotilomanía con tricofagia y áreas de alopecia facilita el diagnóstico.

Es posible la prolongación de un tricobezoar al intestino distal, lo que se denomina síndrome de Rapunzel. La extensión al intestino delgado da por resultado ictericia obstructiva y pancreatitis. También se han informado esteatorrea y enteropatía perdedora de proteínas en relación con los tricobezoares.

Los bezoares pueden desprender fragmentos, provocando obstrucción intestinal intermedia o baja.

En prematuros que expulsaron normalmente el meconio y las primeras heces fecales, con distensión abdominal, vómitos y retención gástrica progresiva, debe considerarse el diagnóstico de lactobezoares.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede sospecharse: por la observación de las deposiciones en las que hayan sido expulsados restos del material ingerido o del niño cuando deglute estos materiales; por los antecedentes de trastornos psicológicos, o retraso mental; por la observación de zonas de alopecia. Puede demostrarse anemia, hipoproteinemia y esteatorrea.

En el estudio radiográfico simple de abdomen se puede observar un defecto de repleción en laguna cerrada que puede ser desplazable. En el examen fluoroscópico contrastado puede verse el bario que fluye lentamente alrededor de la masa y, una vez expulsado este, se observa una sombra moteada de densidad aumentada debido al contraste adherido a la superficie del bezoar. Deben realizarse radiografías a las 24h de realizado el examen contrastado.

Por ecografía, se pueden observar signos específicos como es una banda ancha de ecos de gran amplitud con sombra acústica posterior completa.

La endoscopia permite confirmar el diagnóstico visualizando una masa gelatinosa, irregular, de volumen variable en dependencia de su tipo y tamaño (ver figura 125.43 Endoscopia digestiva superior).

TRATAMIENTO

Después de la primera extracción de un bezoar por gastroscopia, realizada por *McKechne* en 1972, se han reportado métodos endoscópicos que incluyen chorro de agua a presión, pinzas con dientes de ratón, cesta de Dormia, y asas de polipectomía; sin embargo, actualmente todavía se discute si el tratamiento es médico, endoscópico o quirúrgico,

Los pequeños bezoares gástricos pueden ser extraídos endoscópicamente y algunos fitobezoares pueden ser eliminados por métodos enzimáticos. De los métodos enzimáticos se ha descrito la disolución del bezoar con el uso de papaína o acetilcisteína, pero la celulasa ha dado mejores resultados, asociada con metoclopramida en los pacientes con retardo en la evacuación gástrica. Los fitobezoares de mayor tamaño pueden ser fragmentados endoscópicamente y disueltos por métodos enzimáticos.

Los tricobezoares son tan grandes que no es posible su rotura endoscópica por los métodos habituales, y se requiere extracción quirúrgica; en estos casos es necesario considerar su extensión al intestino delgado.

Los lactobezoares y farmacobezoares se tratan mediante ayuno de 24h, hidratación intravenosa y eliminación de la causa; rara vez es necesaria la rotura endoscópica.

En general, los bezoares pueden presentar obstrucciones intestinales, intermedias o bajas necesitando tratamiento quirúrgico. *Wang* reporta el uso endoscópico del bezótomo y del bezotriptor en los grandes bezoares de todos los componentes en 18 pacientes con excelentes resultados, 10 en una sesión y 8 en dos sesiones sin observar complicaciones.

Se plantea que de todos los métodos descritos para el tratamiento del fitobezoar gástrico, la disolución enzimática asociada a procinéticos es el más inocuo, sencillo y probablemente el más eficaz, por lo que debe constituir la primera opción terapéutica en los casos no complicados; una adecuada profilaxis contribuirá a evitar las recurrencias.

Bibliografía

Estenosis pilórica hipertrófica

Behrman: Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed., Copyright © Elsevier, 2004.

Bhasin DK, Nagi B, Kochhar R, Singh K, Gupta NH, Mehta SK. Endoscopic management of chronic organoaxial volvulus of the stomach. Am J Gastroenterol 85:1486-1491, 1990.

Chen EA, Luks FI, Gilchrist BF, et al: Pyloric stenosis in the age of ultrasonography: Fading skills, better patients? J Pediatr Surg 1996;31:829-30.

Haddock G, Wesson DE. The Stomach and Duodenun. Chapter 26. Congenital Anomalies. In: Allan Walker W, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB editors., Pediatric Gastrointestinal Disease, Pathophisiology, Diagnosis, Management. B.C. Decker, Philadelphia 2000:378-83.

Honein MA, Paulozzi LJ, Himelright IM, et al: Infantile hypertrophic pyloric stenosis after pertussis prophylaxis with erythromycin: A case review and cohort study. Lancet 1999;354:2101-15.

Jacobe S, Lam A, Elliott E: Transient hypertrophic gastropathy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;26:211-15.

Khoshoo V, Noel RA, La Garde D. Endoscopic balloon dilatation of failed pyloromyotomy in young infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996; 23:447.

McLeary MS, Thomas RD, Young LW: Imaging of congenital and acquired gastric abnormalities in children. Acad Radiol 2000;7:117-27.

Rogers IM: The enigma of pyloric stenosis: Some thoughts on the etiology. Acta Paediatr 1997;86:6-9.

Schwartz MZ. Hypertrophic pyloric stenosis. Pediatric Surgery 5th ed. New York. Garlan, 1998.

Enfermedad ácido-péptica

Chelimsky G, Czinn SJ. Techniques for evaluation of dyspepsia in children J Clin Gastroenterol 2001;33(1):11-13.

Donald EG, Glassman M: Enfermedad ulcerosa péptica. Clínicas de endoscopia digestiva de Norteamérica, Endoscopia Pediátrica 1994; 1:23-37.

Drumm B, Day AS, Gold B, Gottrand F, Kato S, Kawakami E et al. Helicobacter pylori and Peptic Ulcer: Working Group Report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. JPGN 2004;39:S626-31.

Gold BD, Colletti RB, Abott M, et al. Helicobacter Pylori infection in children: Recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 31: 490-97.

Gold B. Identifying and killing both gastric and no gastric Helicobacters. NASPGHAN Postgraduate Course Advances in Pediatric Gastroenterology: New Approaches to Old Problems October 2 Montreal Canada, 2003:107

Hyams JS, Davis P, Sylvester FA. Zeiter DK, Justinich CJ, Lerer T. Dyspepsia in children and adolescents: a prospective study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:413-418.

Marshall BJ. Treatment strategies for Helicobacter pylori infection. Gastroenterol Clin N Am 1993; 22:183-97

Mobley H. Defining Helicobacter pylori as a pathogen: strain heterogenity and virulence. Am J Med 1996; 100: 25-115.

Ofman JJ and Rabeneck L. The effectiveness of endoscopy in the management of dyspepsia: A qualitative systematic review. Am J Med 1999; 106:335-346.

Puri P, Boyd E, Blake N, et al: Duodenal ulcer diseases in childhood: A continuing disease in adult life. J. Pediatric Surgery 1978; 13:25-526.

Howland M, Bourke B, Drumm B. Gastritis and Peptic Ulcer Disease. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB editors. Pediatric Gastrointestinal Disease (Pathophysiology, Diagnosis, Management. Hamilton, Toronto, B.C. Decker Inc. 2000; 383-04

Shub M. Early endoscopic evaluation of peptic pain. NASPGHAN 9th Annual Postgraduate Course. Montreal, Canada,October 24, 2002:89.

Trujillo ME, García R, Sagaró E, Fragoso T, Lazo O, Borbolla E, Rodríguez N. Ulcera gastroduodenal en Pediatría. Rev Gastroent Perú 1997; 17:143-49.

Gastritis

Bonet Collazo O, Godo González M, Montes de Oca Rivero M, Quiñónez Hernández M E. Infección por Helicobacter pylori en los trastornos del tractus gastrointestinal alto en la infancia. Rev Cubana Pediatr. 2000; 72 (2): 106-11.

Cruz M, Amat l, Claret I. Dolor abdominal. In Cruz M. editors. Tratado de Pediatría. 2000; 1089-105

Escobar Capote MP. Aspecto Pediátricos de la infección por Helicobacter pylori. En: González-Carbajal M. Editor. Helicobacter pylori ¿el tercer dogma?. Autores Productores Asociados, S.L. Madrid; 2003, p. 175-99.

Gámez Escalona MM, Mulet Pérez AM, Miranda Moles Z, Mulet Gámez AM. Gastritis crónica antral por Helicobacter pylori en la infancia. Rev Cubana Pediatr , ene.-mar. 2008, vol.80, no.1, p.0-0. ISSN 0034-7531.

Herbst J.J. Enfermedad ulcerosa. In. Nelson, editors. Tratado de Pediatria. México, DF. 2000; 1257-260.

Llanio R. Exploración complementaria del sistema digestivo Propedéutica Clínica y Fisiopatología. Tomo II, volumen I. Editorial Pueblo y Educación. La Habana, Cuba, 1982; p. 599-26.

Silen W. The clinical problem of stress ulcers. Clin Iinvest Med 1987;10:270-74.

Rowland M, Bourke B, Drumm B. Gastritis and Peptic Ulcer Disease. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB editors. Pediatric Gastrointestinal Disease (Pathophysiology, Diagnosis, Management. Hamilton, Toronto, B.C. Decker Inc. 2000; 383-04.

Bezoares

Acosta Lastra W. Bezoar. Rev Cub Cir 1993;22(3):253-59.

Byrne WJ. Cuerpos extraños, bezoares e ingestión de cáustico. Clin Endoscopia N Am 1994;1:103-24.

Navarro J. Pathologies gastriques diverses. In: Navarro J, Schmitz J Eds. Gastroenterologie Pédiatrique. Paris: Medicine Sciences, Flammarions, Chapitre 15,1987;149-51.

Vázquez B, Amador M. Alopecia y tumoración epigástrica. Rev Cub Ped 1974;46(6): 685-89.

Wang PY, Skarsgard ED, Baker RJ. Carpet bezoar obstruction of the small intestine. J Pediatr Surg 1996;31(12):1691-693.

Wang YG, Seitz U, Li ZL, Soegendra N, Qiao XA. Endoscopic management of huge bezoars. Endoscopy 1998;30(4): 371-74.

Capítulo 120

Intestino delgado y colon

Carlos Castañeda Guillot, Wladimiro F. García Pérez, Félix Álvarez Rodríguez, María del Pilar Escobar Capote, Elsa García Bacallao, Margarita Emilia Oduardo Franco

ANOMALÍAS DEL DESARROLLO DEL INTESTINO DELGADO

Atresias y estenosis

La obstrucción total (atresia) o parcial (estenosis) del intestino, presente en aproximadamente 0,5 a 1,0/1 000 nacidos vivos, se ha intentado explicar mediante 2 teorías patogénicas. Una de ellas las relaciona con un defecto en la recanalización del intestino por fracaso del proceso de vacuolización epitelial. Según la otra, serían consecuencia de una isquemia intestinal segmentaria. Desde el punto de vista anatómico, la obstrucción intestinal congénita puede ser: intrínseca (atresia, estenosis y agangliosis) o extrínseca (malrotación, bandas constrictivas, hernias intraabdominales y duplicaciones). Las atresias son comunes en duodeno, yeyuno e íleo y raras en colon, ocurren aproximadamente en 33 % de las obstrucciones completas neonatales afectando por igual ambos sexos. A su vez, en el duodeno es más frecuente en la porción distal a la ampolla de Vater (80 %) que en la proximal. Las manifestaciones clínicas capitales (vómitos y distensión abdominal), son claramente expresivas de la impermeabilidad intestinal para el tránsito. Cuando la obstrucción es total, se manifiesta de forma precoz, pero si es parcial, puede cursar con síntomas de oclusión intermitente e incluso pasar inadvertida durante períodos más o menos prolongados, incluso años. El vómito es un síntoma casi constante y, por lo común, tiene contenido bilioso, incluida la mayoría de las atresias y de las estenosis duodenales por su frecuente localización distal a la ampolla de Vater. La distensión abdominal es tanto más generalizada cuanto más distal es la obstrucción. En las duodenales se limita al epigastrio. La expulsión de meconio no excluye el diagnóstico, pues en algunos casos se elimina este tipo de material, el cual es probable que se forme antes de haberse desarrollado la obstrucción. La ictericia es relativamente frecuente, sobre todo en las atresias duodenoyeyunales. Las obstrucciones intestinales altas con frecuencia se acompañan de polihidramnios, por lo cual debe aspirarse el estómago del recién nacido inmediatamente después del nacimiento en estas ocasiones. La obstrucción alta está frecuentemente asociada a alcalosis metabólica hipoclorémica. Deben determinarse las enzimas amilasa y lipasa séricas con el fin de excluir el diagnóstico de pancreatitis. La hematoquecia sugiere el infarto del intestino. La aspiración de 15 a 20 mL o más de contenido gástrico bilioso es sugestiva de una obstrucción intestinal alta. Una información valiosa de la localización de la obstrucción congénita puede ser obtenida de la radiología simple de abdomen. En la obstrucción total, la distensión del intestino se encuentra por encima de dicho sitio y se observan en la radiología frontal vertical niveles líquidos con gas superimpuesto en las asas distendidas. Si existe gas libre en cavidad, puede verse pneumoperitoneo en las regiones subfrénicas o sobre el hígado en la posición decúbito lateral izquierdo. Usualmente se asocian a la peritonitis meconial las calcificaciones intraperitoneales y la imagen radiológica en cuadrante derecho bajo de vidrio esmerilado con burbujas de gas. La presencia de aire es demostrable radiológicamente en el estómago del infante normal dentro de la hora después del nacimiento, que puede alcanzar intestino delgado y las porciones proximales de colon. El aire es visible en el colon distal tan temprano como a las 3h de nacido o tardíamente hacia las 18h del parto normal. La ultrasonografía es de ayuda en la identificación de la estenosis pilórica y posiblemente en el vólvulo o la invaginación intestinal. Los estudios contrastados están indicados cuando la radiología simple de abdomen y el ultrasonido fallan en identificar el origen de la obstrucción. Enemas contrastados solubles en agua son de utilidad en el diagnóstico de la malrotación, el íleo meconial, el tapón de meconio y la intususcepción intestinal donde en ocasiones puede ser terapéutico. El tratamiento inicial debe ser dirigido a la restitución líquida y la estabilización del paciente. La descompresión nasogástrica habitualmente proporciona alivio del dolor y del vómito. Después de los cultivos apropiados, la terapéutica antimicrobiana de amplio espectro es usualmente iniciada en neonatos con obstrucción intestinal. Los pacientes con compromiso al flujo sanguíneo deben ser prontamente sometidos a tratamiento quirúrgico.

Síndrome de obstrucción duodenal

La atresia duodenal se produce por la falla de la recanalización de la luz después de la fase sólida del desarrollo intestinal, durante las semanas gestacionales 4ta. y 5ta.. La incidencia de la atresia duodenal es de 1/10 000 nacimientos y se produce en 25 al 40 % de todas las atresias, 50 % de los pacientes son prematuros. La atresia puede tomar varias formas que incluyen membranas intraluminares completas, cordones fibrosos uniendo dos bolsas ciegas o un vacío entre 2 terminales duodenales no conectadas. La obstrucción duodenal también puede

ser resultado de una compresión extrínseca por un páncreas anular. La atresia duodenal acompaña al síndrome de Down en 20 al 30 % de los pacientes; a la atresia esofágica, 10 al 20 %; a enfermedades cardiovasculares en 10 al 15 % y anomalías anorrectales o renales en 5 % de las ocasiones. El sello de obstrucción duodenal es el vómito bilioso sin distensión abdominal, presente habitualmente en el primer día de nacido. Grandes ondas peristálticas pueden ser observadas tempranamente. Historia de polihidramnios existe en 50 % de los embarazos y se presenta por una falla en la absorción de líquido amniótico en el intestino fetal. El íctero se presenta en un tercio de los recién nacidos. El diagnóstico se realiza por la presencia de una doble burbuja en la radiografía simple de abdomen. El diagnóstico prenatal se realiza con frecuencia gracias al ultrasonido fetal. La técnica quirúrgica usualmente empleada es la duodenoduodenostomia. La nutrición parenteral o transyeyunal puede ser necesaria hasta el inicio de la vía oral en el recién nacido. El pronóstico depende de la gravedad de las anomalías asociadas.

Atresia y estenosis yeyuno-ileal. Íleo meconial

Las anomalías yeyunoileales son menos frecuentes que las gastroduodenales. Las atresias yeyuno-ileales han sido atribuidas a accidentes vasculares obstructivos intraútero del intestino. Cuatro tipos diferentes han sido descritos. El tipo I representa 20 % de los pacientes y consiste en un diafragma intraluminal sin daño de la pared del segmento afectado. En el tipo II, 35 % de los pacientes, una pequeña cuerda sólida une los cabos proximales y distales del intestino interrupto. En el tipo IIIa, 35 %, se produce un defecto en ambos cabos intestinales, en forma de asa ciega, acompañado de un pequeño defecto mesentérico. El tipo IIIb está asociado a un defecto mesentérico mayor y pérdida de la irrigación intestinal normal del intestino delgado. En el tipo IV se produce una segmentación múltiple atrésica, ocurre en 5 % de los casos. El diagnóstico de atresia yeyunoileal debe ser realizado prenatalmente por ultrasonografía. El polihidamnios suele estar presente en 25 % de los pacientes atrésicos. La prematuridad se observa en 1 de cada 3 pacientes. El cuadro clínico clásico comienza por contenido biliar en el aspirado gástrico obtenido en el salón de parto o distensión abdominal y vómitos biliosos durante el primer día de vida. No se produce expulsión de meconio en aproximadamente 75 % de los recién nacidos y se observa coloración ictérica en el 20 al 30 % de ellos.

El íleo meconial se produce en el 10 % de los recién nacidos con enfermedad fibroquística del páncreas; el 80 al 90 % de los niños con íleo meconial padecerán de FQ. En el íleo meconial simple, los últimos 20 a 30 cm del íleon, se encuentran colapsados y llenos de heces en forma de perdigones. Por encima existe un asa dilatada de longitud variable, obstruida con meconio de consistencia gomosa o gelatinosa. Las complicaciones acompañantes del íleo meconial pueden ser el vólvulo, la atresia o la perforación del intestino delgado. La perforación intraútero se acompaña de peritonitis meconial que puede ocasionar obstrucción intestinal por adherencias intraabdominales, así como una precoz calcificación intraperitoneal.

El estudio radiológico simple de abdomen demuestra la presencia de niveles líquidos o calcificaciones peritoneales asociadas a peritonitis meconial. La presencia de pneumoperitoneo es observada como aire libre entre el diafragma derecho y el hígado en las vistas radiográficas verticales. En el íleo meconial, las radiografías simple de abdomen muestran un aspecto de vidrio nevado o esmerilado hacia el cuadrante inferior derecho, se observan además, pequeñas burbujas de gas atrapadas en el meconio. Los estudios contrastados de intestino alto y bajo delimitan el nivel de la obstrucción y permiten diferenciar la atresia intestinal del íleo meconial, el tapón de meconio o la agangliosis de colon. Un estudio con contraste soluble en agua puede definir las obstrucciones del intestino delgado de las propias del intestino grueso. La existencia de microcolon por desuso sugiere obstrucción proximal a la válvula ileocecal. Los enemas de contraste soluble en agua deben usarse cuidadosamente tanto para diagnóstico como para tratamiento por su hiperosmolaridad, lo cual puede ocasionar deshidratación y/o perforación de colon.

La atresia yeyunoileal necesita reparación intestinal proximal seguida de la anastomosis término-terminal. En pacientes con diafragmas mucosos, la yeyuno o íleoplastia con escisión parcial de la membrana se considera una alternativa aceptable a la resección. En el íleo meconial, el intento de reducir la obstrucción con enemas de contraste soluble en agua (gastrografín) más polisorbato y Tween 80 como detergente, se encuentra habitualmente indicado. El enema puede repetirse pasadas 12h, si la evolución del paciente así lo permite. La resección intestinal no es necesaria si no se presentan complicaciones isquémicas. Los pacientes con una obstrucción del intestino delgado deben permanecer estables, con un balance hídrico y electrolítico adecuado, antes de la operación o durante los estudios radiológicos diagnósticos o terapéuticos. Las infecciones deben tratarse apropiadamente con los antibióticos adecuados. La antibioticoterapia profiláctica está indicada y debe administrarse intravenosamente, previo al tratamiento quirúrgico.

Anomalías de la rotación intestinal

La malrotación es el giro incompleto del intestino durante el desarrollo fetal. La variedad más frecuente de malrotación es la falla del ciego para desplazarse al cuadrante inferior derecho. El caso más extremo es la ausencia de rotación, que determina que el intestino delgado quede alojado en la mitad derecha del abdomen, y el colon a la izquierda. El intestino primitivo se define como un tubo recto que se prolonga desde el estómago al recto. El intestino medio (duodeno distal a la mitad superior del colon transverso) comienza por alongarse y progresivamente se proyecta dentro del cordón umbilical hasta yacer totalmente fuera de la cavidad abdominal fetal. Mientras el intestino primitivo rota, la arteria mesentérica superior actúa como un eje. El duodeno, durante la reentrada intestinal en la cavidad abdominal, se mueve hacia la región del ligamento de Treitz y el colon es dirigido hacia el cuadrante superior izquierdo. El ciego, subsecuentemente, rota contra reloj y finalmente descansa en el cuadrante inferior derecho. Después de la rotación, el duodeno, el colon derecho, el colon izquierdo y la raíz del mesenterio quedan fijos a la pared abdominal posterior. Estas uniones propician una amplia base de soporte al mesenterio y a la arteria mesentérica superior, evitando torceduras y pinzamientos de la raíz mesentérica y del suministro de sangre. La rotación intestinal y su fijación se encuentran terminadas hacia el 3er. mes de vida intrauterina.

Las manifestaciones clínicas se deben a la volvulación intermitente de las asas afectadas en relación con bandas de adherencias, bandas de Ladd. Suelen comenzar en el primer año de vida con síntomas de obstrucción aguda o crónica. Es frecuente la aparición de vómitos biliosos en los primeros días de nacido, acompañados de distensión abdominal, dolor abdominal agudo de intensidad variable y no expulsión de heces y gases. En el niño mayor y los adolescentes puede haber episodios de dolor abdominal recurrente a tipo de cólicos y/o vómitos. En ocasiones, puede presentarse simulando un síndrome de malabsorción con signos de enteropatía perdedora de proteínas asociada a disbacteriosis. El diagnóstico de malrotación se realiza por medio de estudios radiográficos. La radiología simple de abdomen permite demostrar evidencias de obstrucción alta duodenal por imagen de doble burbuja. En placas contrastadas de intestino delgado puede observarse la posición patológica de las asas intestinales relacionadas con el ligamento de Treitz. Las series contrastadas de colon muestran la posición anómala del ciego. El ultrasonido abdominal puede ser de utilidad al detectar anomalías de la rotación. La reparación quirúrgica debe ser realizada en aquellos pacientes diagnosticados, independientemente de la edad.

OTRAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Duplicaciones

En este concepto se incluye un conjunto de anomalías que presentan la característica común de ser formaciones tubulares o esféricas desarrolladas íntimamente a la pared intestinal en su cara mesentérica y que pueden comunicar con su luz o no, con una irrigación sanguínea común. Se localizan con mayor frecuencia en el íleon que en el colon, donde son muy raras. La causa es desconocida, pero su desarrollo ha sido relacionado con un defecto a la recanalización de la luz intestinal después de la etapa sólida durante la embriogénesis. Las duplicaciones pueden ser clasificadas en 3 categorías: duplicidad localizada, duplicidad asociada a defectos espinovertebrales y duplicaciones de colon. Las duplicaciones de colon están usualmente asociadas a malformaciones del aparato urinario y los genitales. Las duplicaciones pueden ser múltiples en 10 al 15 % de los pacientes. Las manifestaciones clínicas que pueden ocasionar guardan cierta relación con el tamaño, el tipo celular de su mucosa y su comunicación con el intestino o no. Cuando son grandes, se pueden manifestar como un tumor palpable y producir obstrucción intestinal por compresión. Si mantienen comunicación con la luz intestinal y contienen mucosa gástrica pueden provocar el desarrollo de una úlcera péptica en el intestino, que puede complicarse con hemorragias o perforación. En todos estos casos el tratamiento es quirúrgico.

Los síntomas están relacionados con la longitud del defecto, su localización y el tipo de mucosa en la luz del segmento duplicado. Se puede presentar como un defecto obstructivo por compresión local o causar una invaginación intestinal o una volvulación, teniendo como eje el segmento duplicado. Si en su interior existe mucosa gástrica secretora y una comunicación con el intestino subyacente, puede dar lugar a ulceraciones, hemorragias y perforación. La sintomatología frecuentemente asociada es de dolor abdominal agudo o crónico, vómitos y una masa palpable. En pacientes con localización torácica del segmento duplicado pueden presentarse manifestaciones de distrés respiratorio. En aquellos con duplicación de intestino grueso puede haber cuadros alternantes de constipación y diarreas asociados a prolapso rectal. El diagnóstico definitivo se confirma por los estudios radiológicos, simples y contrastados, la ultrasonografía y en ocasiones, estudios radioisotópicos con Tc99, con el fin de localizar la mucosa gástrica ectópica.

Divertículo de Meckel

Es un vestigio del conducto onfalomesentérico debido a un defecto de su reabsorción. En raras ocasiones, queda totalmente permeable y produce una fístula estercorácea, en otras, obliterado por completo, forma un cordón fibroso que une el intestino al ombligo y que puede ser causa de oclusión intestinal por acodamiento de alguna asa. Lo más frecuente es que persista como un pequeño apéndice implantado en el borde antimesentérico del intestino delgado, de unos 2 a 5 cm de longitud, constituyendo la anomalía congénita intestinal más frecuente, con una incidencia del 1 al 3 % en la población general. El divertículo de Meckel suele encontrarse a unos 80 a 90 cm de la válvula ileocecal y, aproximadamente en la mitad de los casos, la mucosa es de tipo intestinal (ileal); en la otra mitad, la mayoría de las veces es gástrica, lo que determina y explica algunas de sus consecuencias patológicas. Cuando da síntomas, suelen presentarse antes de los 2 años de vida, en el 25 al 30 % de los pacientes, aunque también puede permanecer silente hasta la edad adulta. Las manifestaciones clínicas se deben a procesos inflamatorios del divertículo, a los problemas mecánicos que puede crear y a la presencia de tejido heterotópico.

Cuando se desarrolla una diverticulitis, el cuadro clínico es parecido o idéntico al de una apendicitis, por lo que se debe considerar esta posibilidad en todo paciente en el que se efectúe dicho diagnóstico por laparotomía y se encuentre un apéndice normal. Si el divertículo está unido a la pared abdominal por un cordón fibroso, puede ocasionar un vólvulo. También puede ser causa de oclusión intestinal por invaginación a partir del divertículo. Si posee mucosa gástrica secretante, puede propiciar el desarrollo de una úlcera péptica en la mucosa intestinal adyacente, causante de dolor y complicaciones (hemorragia, perforación y peritonitis). El diagnóstico preoperatorio es difícil, y la mayoría de las veces se realiza durante la laparotomía. La radiografía simple de abdomen y el tránsito baritado son poco útiles, pues rara vez se identifica con suficiente claridad aire o bario dentro del divertículo. La arteriografía puede ser diagnóstica si se realiza en el momento de una hemorragia activa. La mucosa gástrica funcionante (estimulable con pentagastrina) se puede identificar realizando una gammagrafía después de la administración de pertecnetato de tecnecio y estudios radioisotópicos con Tc99. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica.

Malformaciones anorrectales

Las anomalías congénitas de esta región son muy diversas y con frecuencia se asocian a malformaciones del aparato genitourinario y/o del cóccix y sacro. Las más frecuentes se caracterizan por comprometer la apertura del intestino (atresia de ano, de recto o de ambos) y/o por comunicarse a través de trayectos fistulosos con otras estructuras (vejiga, uretra, útero, vagina) o directamente al exterior (fístula perineal, escrotal, vestibular).

DIARREAS CRÓNICAS

Concepto, patogenia y clasificación

La diarrea crónica representa uno de los motivos principales de consulta y atención médica en gastroenterología pediátrica, cuando la diarrea se prolonga, se convierte en una diarrea crónica. Está bien establecido el concepto de la diarrea aguda y la diarrea persistente, las cuales constituyen causas importantes de morbimortalidad en los niños de los países del tercer mundo. Existen distintos criterios y controversias para definir la diarrea crónica y acerca de su clasificación, pues en ella se incluyen afecciones causales de insuficiencia pancreática (fibrosis quística), atrofia de las vellosidades intestinales (enfermedad celíaca), hidrólisis específica (deficiencia congénita de lipasa o sucrasa) o defectos del transporte (malabsorción glucosa-galactosa).

Concepto: se han establecido distintos argumentos para definir la diarrea crónica de acuerdo con su duración. Para algunos, es la diarrea de más de 14 días, para otros, cuando se prolonga por más de 3 semanas, o cuando su curso supera los 30 días. La diarrea crónica también se ha definido por la presencia de más de 3 crisis de diarreas en un intervalo de 15 a 20 días.

Consideramos a la diarrea crónica la que cursa con una duración superior a 14 días. En ella las heces pueden ser fluidas, numerosas, de diferente volumen, color y olor. El número es variable, desde una frecuencia de dos deposiciones y hasta 10 o más, pudiendo contener restos vegetales no digeridos, moco y sangre. En ocasiones, las diarreas son acuosas y se mezclan con la orina.

Patogenia: una gran variedad de enfermedades son causantes de diarrea crónica en la infancia. Hay una serie de ellas que aparecen en los primeros meses de edad y el transcurso del primer año de vida, lo cual orienta su causa. Quizás el principal problema en la argumentación del diagnóstico es cuando se trata de un niño con el antecedente de una diarrea aguda o de una infección por la que recibió antibioticoterapia, que persiste con el cuadro diarreico y no se llega a precisar la causa, resultando una diarrea crónica inespecífica de causa desconocida. Esta debe ser diferenciada de la diarrea persistente o la diarrea crónica, que responde a una causa orgánica que puede cursar como un síndrome de malabsorción con repercusión en el estado nutricional,

que requiere la demostración de un diagnóstico de certeza junto a un adecuado y exhaustivo diagnóstico diferencial. La valoración clínica y la indicación de ciertos análisis de laboratorio y complementarios específicos, como la biopsia de yeyuno, son decisivos para establecer el diagnóstico diferencial de la llamada diarrea crónica inespecífica o diarrea funcional, que es considerada la causa más frecuente de diarrea en el niño entre 6 meses y 3 años de edad.

La importancia y frecuencia de los trastornos congénitos y la realización de una historia clínica con un especialista en Genética es fundamental. El conocimiento acerca del relativo estado de salud, consanguinidad y enfermedad o causa temprana de muerte en hermanos resultará de interés. El antecedente de la historia alimentaria y los detalles de la ablactación deben ser profundizados y bien conocidos. El patrón de las deposiciones y su tipo es determinante en una diarrea crónica. La asociación con otros síntomas y la repercusión de la enfermedad diarreica en la salud general del niño y en su crecimiento pondoestatural son aspectos que siempre deben ser evaluados. El cambio de los hábitos de defecación es más importante que el propio número y consistencia de las heces, pues en ocasiones, un niño constipado puede referir deposiciones anormales.

Una diarrea secretora puede estar asociada con un tumor funcional, como los neuroblastomas o los ganglioneuromas en su mayoría, o tumores pancreáticos productores de péptidos vasoactivos intestinales. La presencia de anomalías congénitas del aparato gastrointestinal puede estar en ocasiones asociada a una diarrea crónica, distensión abdominal y vómitos.

En los países subdesarrollados, las deplorables condiciones ambientales existentes por la pobreza y la insalubridad predominantes en las poblaciones de menor nivel económico determinan, tanto en las áreas marginales urbanas como rurales, la llamada diarrea ambiental, como causantes de diarrea crónica y malabsorción intestinal, en la cual las causas infecciosas intestinales crónicas asociadas a la malnutrición severa o marasmo son las responsables de esta frecuente afección digestiva en la población infantil, como acontece en América Latina.

La aparición de la diarrea y la relación con los alimentos en la dieta es un aspecto fundamental que hay que tener siempre en consideración. La hipersensibilidad a las proteínas de la leche se relaciona con los lactantes que han sufrido una supresión precoz de la lactancia materna, y puede ser útil precisar en el interrogatorio la relación de los alimentos con las diarreas crónicas para identificar las alergias alimentarias. El niño que comienza a presentar diarrea a partir del momento de la introducción de los cereales que contienen gluten puede tratarse de una enfermedad celíaca, aunque el niño celíaco presenta los síntomas varios meses después de comenzar a ingerir los cereales que le resultan tóxicos, y en otras ocasiones, puede tardar años la presentación de la enfermedad. La dieta consumida y sus calorías es otro indicador que hay que tener en cuenta, pues el niño con fibrosis quística habitualmente presenta buen apetito, lo cual contrasta con la marcada anorexia en la enfermedad celíaca y las enfermedades inflamatorias intestinales.

En el examen físico se pueden detectar una serie de signos de gran valor en la diarrea crónica, unido al estado nutricional, el peso y la talla. Los signos de malnutrición permiten evidenciar una distensión abdominal, hipoplasia o escaso desarrollo muscular, aplanamiento de los glúteos, extremidades adelgazadas, pelo seco y fascie con expresión de tristeza. Los padres y familiares son los primeros en reconocer la falla en el crecimiento y desarrollo, en especial, severa alteración de la curva de peso, que ha dejado de ser ascendente, se aplana o disminuye, con marcada desproporción en la ganancia de peso. Es importante conocer las causas de diarrea crónica que cursan con repercusión del estado nutricional que pueden presentar severa atrofia de las vellosidades intestinales.

La malabsorción se caracteriza habitualmente por la tríada de diarrea crónica, distensión del abdomen y manifestaciones de deficiencia nutricional, junto a los hallazgos de carencias de vitaminas y minerales. Al examen físico se constatan los signos descritos de desnutrición en grado variable. Otros síntomas asociados pueden estar presentes, como la anorexia, propia de la malabsorción intestinal, dolor abdominal, vómitos, astenia y retardo en el desarrollo psicomotor evidente en el lactante y el niño de primera infancia. Las diarreas son variables: líquida, ácida, y acompañada de dolor abdominal, manifestados como cólicos intensos, en la diarrea por fermentación; o asociada a vómitos, como en la intolerancia a las proteínas; o cursa con astenia, severa pérdida de peso y anemia, como en la enfermedad celíaca y la enfermedad de Crohn.

El síndrome de mala absorción es producido por aquellas enfermedades que determinan una asimilación insuficiente de los nutrientes ingeridos como resultado de una mala digestión o malabsoción, El término malabsorción se refiere a todo evento primario o secundario que lleva a un proceso de alteración de la función de absorción de los nutrientes, mientras que mala digestión se refiere a alteraciones en la hidrólisis y solubilización causada por una insuficiencia pancreática o biliar.

Clasificación: se han establecido en la infancia múltiples clasificaciones de diarrea crónica y malabsorción, todas con ventajas y desventajas para

orientar el diagnóstico. Se ha argumentado, por ejemplo, clasificarlas en relación con la edad, con una división arbitraria según el momento de aparición de las diarreas:

- Período neonatal (primer mes de vida).
- Entre los 2 meses y 2 años de edad.
- Las que surgen en el niño mayor a partir de 2 a 3 años de edad.

Las que aparecen en el primer mes de vida son afecciones congénitas, cursan con una severa diarrea acuosa, deshidratación y malnutrición, producidas por malabsorción de carbohidratos (deficiencia congénita de lactasa y malabsorción de glucosa-galactosa), por metabolopatías como la cloridorrea congénita, la malabsorción de ácidos biliares y la acrodermatitits enteropática y de causa pancreática como fibrosis quística y deficiencia de enteroquinasa, y otras estructurales como la atrofia congénita de vellosidades y el intestino corto.

Las comprendidas entre 2 meses a 2 años de edad son las relacionadas con sensibilidad a las proteínas alimentarias, la enfermedad celíaca, enteritis infecciosas parasitarias crónicas, las deficiencias secundarias de disacaridasas y las inmunodeficiencias, como las más frecuentes, y de menor incidencia la linfangiectasia intestinal, obstrucciones de vías biliares, metabolopatías lipídicas y otras causas de malabsorción, como ácido fólico y vitamina B_{12}.

Al final de la primera infancia y en la segunda infancia habitualmente las principales causas son la enfermedad celíaca, el parasitismo intestinal (giardiasis, criptosporidiasis, entre otras) y las enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa). Lo clásico de ambas enfermedades inflamatorias crónicas es que aparezcan en la segunda infancia, sin embargo, pueden iniciarse desde los primeros años de edad.

Adoptamos la clasificación fisiopatológica postulada por Schmitz basada en los mecanismos de mal digestión luminal relacionada con el proceso de digestión general de todos los nutrientes, de las grasas y proteínas en particular; y en los mecanismos de malabsorción, por las alteraciones en la hidrólisis terminal de los hidratos de carbono, los péptidos y las grasas para su procesamiento por la pared intestinal, representados por las enfermedades que cursan con daño de las vellosidades de la mucosa intestinal y otras alteraciones subyacentes, es decir, por lesiones específicas e inespecíficas de la mucosa, las cuales incluyen el proceso de transporte sanguíneo y linfático para completar el mecanismo de la digestión y la absorción de los nutrientes. También se exponen las diarreas debidas a fermentación en su mecanismo fisiopatológico, en especial las de causa congénita (Cuadros 120.1, 120.2, 120.3, 120.4).

Cuadro 120.1. Maldigestión

Mecanismo fisiopatológico	**Enfermedades**	**Evidencia diagnóstica**
Maldigestión que afecta a todos los nutrientes	Fibrosis quística	Electrólitos en sudor
	Síndrome de Shwachman	Neutropenia, hipoplasia pancreática
	Síndrome Johanson - Blizzard	Anomalías morfológicas
	Síndrome Pearson	Anemia sideroblástica
	Cistinosis	Acidosis tubular
Maldigestión que afecta a las grasas/proteínas	Deficiencia aislada de lipasa congénita	Determinación en jugo duodenal
	Solubilización micelar anormal:	
Grasas	Síntesis ácidos biliares	Ac biliares: suero, jugo duodenal, heces
	Atresia vías biliares	Colestasis (acolia, ictericia)
	Circulación enterohepática interrumpida:	
	Resección ileal	Antecedente resección
	Enfermedad de Crohn	Historia clínica/colonoscopia/biopsia
	Malabsorc congénita Ac. biliares.	Ac biliares: suero, jugo duodenal, heces
	Síndrome asa ciega/ Sobrecrecimiento bacteriano	Historia clínica, H_2 espirado
Proteínas	Deficiencia congénita de tripsinógeno	Determinación en jugo duodenal
	Deficiencia congénita de enteroquinasa	Determinación en mucosa duodenal

Tomado de J. Schmitz

Cuadro 120.2. Malabsorción

Fisiopatología	Enfermedad	Diagnóstico de certeza
Lesión inflamatoria no específica (biopsia yeyuno):		
- Atrofia total vellosidades	Enfermedad celíaca	Biopsia yeyuno, anticuerpos séricos
- Atrofia parcial vellosidades	Alergia proteínas leche vaca	Historia clínica, reto a la leche de vaca
	Sensibilidad proteínas alimentarias	Historia clínica, reto alimentos
	Giardiasis, Cryptosporidiosis	Heces, aspirado duodenal
	Sobrecrecimiento bacteriano	Conteo bacterias en jugo duodenal, H_2 espirado
	Síndrome posgastroenteritis	Biopsia yeyuno, historia clínica
	Inmunodeficiencia primaria	Determinación inmunoglobulinas
	Dermatitis herpetiforme	Biopsia lesiones en piel y yeyuno
Lesión inflamatoria específica (biopsia yeyuno):		
mucosa plana, enterocitos gotas de grasa	Abetalipoproteinemia	Ausencia LDL, VDL en plasma, acantocitos en el hematíe (espiculados)
Distorsión vellosidades por éstasis de los linfáticos :	Linfangiectasia intestinal	Hipoalbuminemia, biopsia yeyuno

Tomado de J. Schmitz

Cuadro 120.3. Diarreas debido a fermentación

Mecanismo fisiopatológico	Enfermedad	Evidencia diagnóstica
Mucosa intestinal normal/ subnormal	Def. congénita de sucrasa-isomaltasa	Determinación disacaridasas en homogenado de mucosa yeyuno con deficiencia de la actividad específica
	Def. congénita de lactasa	
	Def. tardía congénita de lactasa	
	Def.congénita de trehalasa	
	Malabsorción congénita de glucosa-galactosa	Sustancias reductoras/glucosa en heces
Lesiones inflamatorias no específicas de la mucosa intestinal	Todas las causas de atrofia de vellosidades, principalmente:	
	Enfermedad celíaca	Biopsia de yeyuno
	Intolerancia a las proteínas de la leche vaca	
	Síndrome postgastroenteritis	Historia clínica, biopsia yeyuno

Tomado de J. Schmitz

Cuadro 120.4. Otros trastornos causantes de diarreas crónicas y malabsorción

Fisiopatología	Enfermedades
Inmunopatías	Agammmglobulinemia congénita ligada a X.
	Deficiencia selectiva de IgA.
	Hipogammaglobulinemia variable común.
	Inmunodeficiencias adquiridas: SIDA.
	Disgammaglobulinemia.
	Deficiencia de inmunidad celular.
	Afecciones por autoinmunidad (colagenosis).
Tumores	Neuroblastoma.
	Feocromocitoma.
	Ganglioneuromas.
	Productores de péptidos vasoactivos intestinales.
	Tumor de Wilms.
Hemopatías	Talasemia.
	Leucosis.
	Eritroblastosis con esteatorrea.
Nefropatías crónicas	Nefropatías crónicas.
	Malformación vías urinarias.
Alteraciones nerviosas	Intestino irritable.
	Carencia afectiva.
	Disautonomía familiar (Riley).
	Síndrome Down.

Tomado de: M. Cruz y N. Lambruschini.

DIARREA CRÓNICA INESPECÍFICA O DIARREA FUNCIONAL

La diarrea funcional ha sido considerada una enfermedad benigna y autolimitada en el contexto de las afecciones funcionales digestivas en la infancia. Habitualmente es una diarrea crónica intermitente en un niño con predominio de buen estado nutricional. En ocasiones, puede persistir en el niño después de la época de control de los esfínteres, cuando ya los padres han dejado de llevar el control de los pañales con diarreas.

La clasificación de ROMA II se relaciona con los trastornos funcionales gastrointestinales en el adulto y el niño. En relación con los trastornos funcionales pediátricos, los distingue en 4 grupos:

- Vómitos.
- Dolor abdominal.
- Diarrea funcional.
- Trastornos defecatorios funcionales.

La diarrea funcional es también conocida como diarrea del niño pequeño, diarrea crónica inespecífica o colon irritable de la infancia.

En dicha clasificación en el contexto del dolor abdominal funcional se incluye el llamado síndrome de intestino irritable, que no se asocia a diarrea, el cual debe diferenciarse de la diarrea crónica inespecífica o diarrea funcional la cual no presenta dolor y es el tema que describimos, que corresponde con el grupo 3 en la clasificación de ROMA. Esta diarrea funcional es considerada una de las causas más frecuente de diarrea crónica en la niñez.

Patogenia: Se han argumentado distintos mecanismos:

- Aumento de las secreciones intestinales.
- Aumento en heces de sales biliares.
- Alteración en la motilidad intestinal.
- Ingestión excesiva de líquidos (>120 mL/kg peso/día).
- Dieta escasa en grasa y abundante en carbohidratos, unido a ingestión excesiva en jugos de frutas o compotas, lo cual puede estar influido por el medio familiar o prescripción médica ante la demanda de suprimir alimentos por aparente intolerancia referida por los padres.

Existe el antecedente en muchos pacientes de enfermedad inicial precipitante acompañada de diarreas con persistencia. A consecuencia de la diarrea se ha producido una restricción alimentaria por parte de los padres sin una supervisión médica adecuada, que juega un papel decisivo en la patogenia de la diarrea.

CUADRO CLÍNICO

El niño presenta diarreas de 3 a 6 por día, comenzando la mañana con heces normales, se van haciendo blandas o acuosas, con moco en el resto del día. No hay diarreas en la noche. Las diarreas se presentan entre los 6 meses y 3 años de edad. Puede iniciarse espontáneamente con antecedente de buen estado de salud o, en otras ocasiones, es precedido por diarrea aguda o infección que demandó tratamiento con antibiótico. Hay ausencia de dolor abdominal. El examen físico no muestra alteraciones.

En el curso evolutivo, las deposiciones pueden ser normales y a veces hasta constipación, alternando con episodios de diarrea de más de 1 mes de duración, que puede coincidir con cuadros respiratorios altos de leve intensidad o en los niños mayores situaciones de tensión. Los niños presentan un buen estado nutricional, cuando la dieta ha sido adecuada, y no hay malabsorción ni malnutrición. Un aspecto que hay que resaltar es la marcada preocupación de los padres en el proceso diarreico del niño.

En otras ocasiones puede cursar, aunque no es lo habitual, con repercusión en el estado pondoestatural, manifestaciones de alergia, anorexia y vómitos.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Hay tendencia a la normalidad en los análisis complementarios. El hemograma, la velocidad de sedimentación globular, heces y exámenes bioquímicos son normales. La ausencia de giardiasis, otras parasitosis intestinales, intolerancia a la lactosa, azúcares en heces y de alteraciones en los exámenes complementarios de enfermedades productoras de diarrea crónica orientan el diagnóstico. En menor frecuencia, hay exámenes que plantean la posibilidad de sobrecrecimiento bacteriano.

DIAGNÓSTICO

Las características clínicas, los resultados de los análisis complementarios, el buen estado general y nutricional del niño, entre otros aspectos, unido a las características de la dieta, orientan el criterio de diagnóstico de la diarrea crónica inespecífica, pues este no debe ser por exclusión. En la anamnesis se precisa una dieta con excesivo consumo de ingestión de jugos de frutas o alimentos ricos en carbohidratos y pobres en grasas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Esta diarrea también ha sido conceptuada como una diarrea por disalimentación, pues es evidente el desequilibrio de los alimentos en la dieta, pero es necesario esclarecer adecuadamente que se trata de una causa funcional, contrariamente a lo que acontece en la referida diarrea por deficiencia en la alimentación e incluso en la variante por sobrealimentación, pues en este caso

predominan los lactantes con normopeso, con una dieta hipercalórica (>160 calorías/kg de peso/día).

TRATAMIENTO

La dieta equilibrada con fibra, con más grasa y menos hidratos de carbono es lo indicado. La supresión de los jugos de frutas, mermeladas o compotas mejora la diarrea. A veces es necesario realizar cambio de leche descremada por leche entera. Las causas de la cronicidad de la diarrea y la evolución satisfactoria del cuadro clínico deben informarse a los padres para garantizar un adecuado cumplimiento de la dieta y calmar la ansiedad existente. La prevención de la enfermedad es importante, especialmente manteniendo una dieta regulada ante un proceso diarreico banal o ante una infección en el niño. Hay experiencias beneficiosas con el uso de probióticos como el *Saccharomyces boulardii* y fibra vegetal por períodos cortos para alcanzar una regulación de la diarrea.

PRONÓSTICO

Los niños evolucionan espontáneamente a la curación. Es considerada una enfermedad autolimitada, pero de duración variable.

MÉTODOS AUXILIARES PARA EL DIAGNÓSTICO

En la infancia, las diarreas crónicas pueden ser debidas a maldigestión o malabsorción las cuales pueden producir un cuadro clínico caracterizado, en general, junto a la historia de diarreas de evolución variable y con sus propias características semiológicas, por la presencia de distensión abdominal (más evidente al colocar al niño de perfil), anemia y manifestaciones de deficiencia nutricional con particular repercusión en el peso y la talla.

Las características clínicas obtenidas en una historia clínica detallada y los hallazgos en el examen físico orientarán el diagnóstico, en especial en la malabsorción. En ocasiones, los datos clínicos son inespecíficos y los signos hallados en el examen físico leves.

La diarrea crónica con esteatorrea es debida a los dos grandes mecanismos ya referidos: maldigestión y malabsorción, los cuales están a veces interrelacionados en la fisiopatología de la diarrea. Hay 2 causas fácilmente identificables: la insuficiencia biliopancreática y la malabsorción de origen intestinal. En el cuadro 120.5 se relacionan las causas más importantes productoras de esteatorrea.

Cuadro 120.5 Esteatorrea. Principales causas.

Maldigestión luminal

Insuficiencia pancreática exocrina:
- Orgánicas:
  - Fibrosis quística
  - Deficiencia congénita de lipasa
- Funcionales:
  - Deficiencia congénita enteroquinasa
  - Síndrome de Zollinger-Ellison

Insuficiencia en sales biliares:
- Disminución en la producción:
  - Defecto de síntesis aislada en sales biliares
- Disminución en la excreción:
  - Colestasis intrahepática o extrahepática

Desconjugación:
- Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado
- Efecto de quelantes:
  - Colestiramina
- Ruptura del ciclo entero-hepático:
  - Resección ileal
  - Enfermedad de Crohn
  - Atrofia ileal primitiva
  - Malabsorción aislada de sales biliares

Malabsorción intestinal

Atrofia de las vellosidades intestinales:
- Enfermedad celíaca
  - Dermatitis herpetiforme
- Deficiencia primaria de inmunoglobulinas
- Parasitosis (giardiasis, ancylostomiasis, cryptosporidiosis, coccidiosis)
- Esprue tropical

Alteraciones en la lámina propia:
- Enfermedad de Whipple
- SIDA
- Enfermedad de cadenas alfa
- Linfoma panfolicular extensivo del intestino delgado
- Trastorno primario eosinofílico gastrointestinal
- Mastocitosis
- Amiloidosis
- Esclerodermia

Alteraciones panparietales:
- Enfermedad de Crohn

Otras causas:
- Resecciones
- Fístulas y cortocircuitos
- Enteropatía perdedora de proteínas por obstáculo linfático

Para la confirmación clínica de la causa de las diarreas crónicas, en especial de malabsorción será necesaria la realización de determinados métodos diagnósticos de uso cotidiano en gastroenterología. Existen muchas investigaciones, a continuación haremos referencia a las más comúnmente utilizadas y otras de interés, aunque su uso sea limitado.

Pruebas de laboratorio clínico

Hemograma: nos permite evidenciar la anemia presente en el curso de malabsorción, predominando la disminución de la hemoglobina por la ferropenia. En otros casos, el hematocrito está también disminuido, y la anemia es producida por deficiencia de ácido fólico o de vitamina B_{12} o de ambos a la vez. La determinación de las constantes corpusculares, hierro sérico, folato o vitamina B^{12} definirán el tipo de anemia.

Proteínas totales y albúmina. inmunoglobulinas séricas: La afectación intestinal determinará la malabsorción de proteínas, junto a las limitaciones en la ingesta y la pérdida intestinal que también se presenta en determinadas ocasiones. La hipoproteinemia y la hipoalbuminemia son indicadores de la severidad del cuadro clínico. También se puede precisar en la electroforesis una hipogammaglobulinemia. El descenso en los valores de inmunoglobulinas séricas es también expresión de la malabsorción, en especial de la IgA, como sucede en la enfermedad celíaca.

Colesterol: sus valores están disminuidos, pues este debe incorporarse a las micelas como un paso previo para su absorción.

Tiempo de protrombina: en la malabsorción hay deficiencia en la absorción de vitamina K junto a otras vitaminas liposolubles, lo que determina su prolongación, debido al papel fundamental que desempeña la vitamina K en su síntesis.

D-xilosa en sangre y orina: es una prueba rápida de absorción y excreción. Es una pentosa; azúcar de 5 átomos de carbono, que se absorbe por difusión pasiva o mediante un transportador por difusión facilitada, es excretada el 50 % por el riñón sin ser metabolizada. Ha sido muy útil para el estudio de integridad de la mucosa por presentar distintas ventajas, como su solubilidad en agua, absorción sin previa hidrólisis (no requiere etapa pancreática intraluminal de digestión), escasa metabolización y normalmente está ausente en cantidades significativas en sangre u orina. La dosis aceptada en Pediatría que se debe administrar es de 5 g a ingerir en solución al 10 %. Se determina la glicemia basal y a la hora de la ingestón de la d-xilosa. La elevación de 1,2 mmol/L en la muestra a la hora se interpreta como absorción normal. Valores inferiores de glicemia se consideran patológicos. La determinación en orina determina los niveles de excreción de d-xilosa mediante la recolección de orina de 5h después de su ingestión, para medir la glicosuria, pero en el niño menor no es confiable por las limitaciones en la recogida de la muestra de orina, aunque tiene la ventaja de no ser invasiva.

La d-xilosa ha resultado de utilidad durante muchos años por su sensibilidad del 75 % en presencia de daño de la mucosa intestinal para una adecuada absorción, como sucede en la enfermedad celíaca y el esprue tropical. El advenimiento de los métodos serológicos específicos para la enfermedad celíaca unido a la facilidad y eficacia de la biopsia de yeyuno para el diagnóstico de las afecciones que producen atrofia de las vellosidades intestinales ha determinado que se haya limitado su uso.

Test de Schilling: se realiza para determinar malabsorción de vitamina B_{12}, y precisar enfermedades que cursan con anemia a sus expensas, como el esprue tropical, insuficiencia pancreática exocrina, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado y disfunción ileal. La técnica consiste en la inyección intramuscular de una dosis saturante de vitamina B_{12}, y se mide la radioactividad en la orina de 24 a 48h después de la ingestión oral de vitamina B_{12} marcada con cobalto 57. La malabsorción está presente ante una radioactividad urinaria inferior al 10 % de la dosis inicial ingerida, no corregida por la adición de factor intrínseco, de extractos pancreáticos o de antibióticos. La sensibilidad de la prueba para enfermedad ileal es del 82 %.

Estudio coprológico: el examen de las heces resulta de importancia en las diarreas crónicas. Comprende el estudio macroscópico por sus características de consistencia, color, olor, presencia de mucus y de alimentos sin digerir, y el microscópico nos mostrará fibras musculares mal digeridas o no digeridas, células con almidón, presencia de grasas neutras y ácidos grasos, mucus y leucocitos (determinando polimorfonucleras o linfocitos). El análisis químico posibilita precisar grasa fecal, azúcares y ácidos biliares. Los estudios bacteriológicos, micológicos y parasitológicos permitirán la búsqueda de bacterias, hongos y parásitos.

Malabsorción de carbohidratos

Estudio de azúcar en heces:

- pH en heces: Valor normal pH: 6 a 8. Patológico: pH<5 en malabsorción de azúcares.
- Cuerpos reductores (Clinitest): Patológico: >1 %.
- Glucosa en heces (tira para determinar glucosa en sangre): Glucosa: negativa. Patológica: Glucosa en heces positiva.

Pruebas de sobrecarga oral: se administra por vía oral el disacárido (lactosa o sacarosa) o el monosacárido (glucosa, galactosa, fructosa) y se determinan cada 15 min y durante 1 a 2 h los niveles de glicemia en sangre capilar. Se interpretará como una absorción normal si se eleva la glicemia al nivel de 25 mg o superior, con respecto a la muestra basal en ayunas, en cualquiera de los horarios, lo que mostrará una curva normal demostrativa de la absorción del carbohidrato. También se puede realizar asociado a la determinación del hidrógeno espirado en el aliento en este caso se considerará normal cuando la curva de excreción del H_2 es plana. Las pruebas de sobrecarga oral con obtención de muestra de sangre no son ya utilizadas por ser un método invasivo.

Prueba del hidrógeno espirado: es un método indirecto, no invasivo y de gran utilidad. Las indicaciones están dirigidas al diagnóstico de malabsorción de carbohidratos (lactosa y sucrosa), por deficiencia de disacaridasas (lactasa y sucrasa-isomaltasa) o en el sobrecrecimiento bacteriano. Hay un aumento significativo en la producción del H_2 espirado cuando el sustrato (disacárido) no haya sido absorbido o ante un exceso de bacterias de la microflora intestinal, lo que sucede en el colon.

La prueba se realiza con la ingestión en ayunas de la sobrecarga del azúcar. Se mide en el aire espirado la concentración de H_2 cada 30 min durante 2h, precedida por su medición basal (0, 30, 60, 90 y 120 min). La producción de gas en el colon es resultado de la fermentación bacteriana del carbohidrato no absorbido, cuando hay malabsorción no es digerido, y produce CO_2+H_2+ácidos grasos de cadena corta. Parte del CO_2 es expulsado y parte difunde a través de la mucosa, pasando a la sangre (20 %), llega al alvéolo donde se produce el intercambio gaseoso. Los resultados se interpretan según la elevación sobre la línea del nivel basal de 20 ppm (partes por millón) o más, que significa criterio de positividad. Entre 10 y 20 ppm se considera dudoso. Un pico máximo a los 90 a 120 min también sugiere malabsorción del azúcar. Una elevación del valor basal >40 ppm orienta hacia un sobrecrecimiento bacteriano. Puede producirse una interpretación negativa en presencia de bacterias colónicas no productoras de H_2 o consumidoras de H_2.

Determinación de disacaridasas en la mucosa intestinal: permite la medición cuantitativa en la mucosa del yeyuno. Es de gran valor para determinar la deficiencia de lactasa y otras disacaridasas en las deficiencias congénitas o en las secundarias.

Malabsorción de grasas

Determinación de grasa fecal: Valor normal: 0,5 a 2 g/día son normales. Valores superiores de 3 g/día en el niño mayor de 1 año de edad están alterados.

Método de Sudan III o IV: consiste en la búsqueda cualitativa de grasa por examen microscópico de las heces. Tiene una sensibilidad y especificidad bajas, porque solo es útil cuando la cantidad de grasas eliminadas en las heces es superior a 10 g/día. Detecta específicamente triglicéridos de la dieta y productos derivados de la lipólisis, mientras que las pruebas cuantitativas miden ácidos grasos procedentes tanto de fuentes exógenas como endógenas, por ejemplo: colesterol, triglicéridos y fosfolípidos.

Determinación química, según la técnica de Van de Kamer: es un método cuantitativo para determinar la grasa eliminada en las heces. Es fácil y sensible, aunque de realización desagradable para el técnico que la ejecute. Se basa en la extracción y titulación de ácidos grasos de cadena larga. Los resultados anormales son un indicador sensible de la existencia de alteración en cualquier etapa de la digestión o absorción, pero no define el sitio afectado de asimilación del nutriente. Valor normal de excreción: <3g/día en niños o <6g/día en adultos. Si el valor es mayor se interpreta como esteatorrea.

Esteatocrito: es un micrométodo simple para la determinación de la excreción de grasa en heces fecales. Se puede realizar con una sola muestra de heces después de 24h con una dieta semejante a la de Van de Kamer (2 g de grasa/kg de peso corporal). Esta técnica ha sido un método alternativo al Van de Kamer.

Prueba del aliento con trioleína marcada con carbono radioactivo (^{14}C): es una prueba cualitativa que mide la grasa absorbida por las heces. Mide el carbono en aire espirado por el paciente tras la administración de trioleína marcada, con una comida de prueba que contenga grasa, la cual una vez que se absorbe es metabolizada, parte se convierte en CO_2 que es espirado, existiendo una relación inversa entre CO_2 espirado y grasa eliminada en las heces. La prueba es positiva cuando se elimina menos de 3,4 % de la dosis ingerida. Esta técnica puede producir falsos resultados en pacientes con diabetes mellitus, obesidad, hiperlipemia, enfermedades del tiroides, hepatopatía crónica y enfermedades pulmonares.

Malabsorción de proteínas

Nitrógeno de las proteínas fecales: se utiliza para determinar la pérdida de proteínas en las heces. Es una prueba confiable, aunque su valor hoy día es discutido.

Albúmina marcada con $^{51}Cromo$: ess de gran valor en la enteropatía perdedora de proteínas. Es la técnica de oro, para demostrar dicha pérdida y su cuantificación. El uso de radioisótopos radioactivos ha limitado el uso de este método en la infancia, además del

costo de un laboratorio especializado en las técnicas digestivas con radioisótopos. El marcador utilizado no debe desnaturalizar la proteína a la que se une, no absorberse en el aparato gastrointestinal y no separarse de la proteína después que se incorpore al plasma.

Aclaramiento de α_1 antitripsina en heces: al calcular los niveles en plasma y heces de α_1 antitripsina, y basándonos en la cantidad de heces recogida durante 3 días se calcula su aclaramiento, que resulta muy similar al de la albúmina marcada con cromo radioactivo (^{51}Cr), con una sensibilidad y especificidad superior al 90 %. Hoy día se desarrolla una variante abreviada de dicha técnica, con recolección de heces solo un día.

Malabsorción de ácidos biliares

Los ácidos biliares pueden ser determinados en suero, orina, heces y contenido duodenal para el diagnóstico de una esteatorrea o una diarrea crónica. En presencia de sobrecrecimiento bacteriano se produce desconjugación de las sales biliares y malabsorción con elevada excreción de ácido cólico. Rango normal: 0 a 8 mol/L y en heces de 120 a 160 g/24h.

Marcadores serológicos para la enfermedad celíaca

La determinación de anticuerpos antigliadina (AAG), anticuerpo antiendomisio (AAEm), anticuerpo antitransglutaminasa (AATGt) y anticuerpo antirreticulina (AAR) son los marcadores serológicos que permiten orientar el diagnóstico de enfermedad celíaca.

La AAG IgG son sensibles, pero muy poco específicos, lo que determina un elevado porcentaje de falsos positivos, sin embargo, los de clase IgA tienen mayor sensibilidad, pero la especificidad es variable.

Los AAEm se detectan en la muscularis mucosae del esófago del mono o en el cordón umbilical. Se determina por métodos de inmunofluorescencia, y requieren de personal adiestrado en la técnica para su interpretación. Se reporta una sensibilidad y especificidad mayor del 90 %.

Los anticuerpos antitransglutaminasa tisular (AATGt) están considerados como la principal respuesta frente al antígeno al cual se dirige la actividad inmunológica en el paciente celíaco. Son anticuerpos que se producen contra algunas proteínas de la matriz celular de origen fibroblástico. La transglutaminasa interviene en la unión de la matriz extracelular y en los mecanismos de reparación tisular, actuando las gliadinas del trigo como substrato de estas reacciones ante el tejido lesionado, como acontece en la enfermedad celíaca no tratada donde aumentan los niveles de transglutaminasa. Los anticuerpos antitransglutaminasa tienen elevada sensibilidad y especificidad (98 al 100 %).

Electrólitos en el sudor

Mide la concentración de cloro en el sudor para el diagnóstico de la fibrosis quística (FQ). Puede ser cuantitativo y semicuantitativo. La prueba tradicional es por conductividad eléctrica mediante iontoforesis previa pilocarpina. Concentraciones de cloro en el sudor iguales o superiores a 60 mmol/L confirman el diagnóstico. El test es válido si el peso del sudor es = 80 mg. Hay una serie de enfermedades metabólicas, alteraciones de la piel o glándulas sudoríparas, y la malnutrición que pueden presentar resultados positivos. La positividad de la prueba obliga a la confirmación genética para la FQ.

Cultivo del aspirado yeyunal

Se usa sonda radioopaca, habitualmente de nutrición enteral. El aspirado se realiza bajo control fluoroscópico y se deposita en un medio de cultivo para anaerobios, para el envío al Laboratorio de Microbiología. El paciente no debe haber ingerido antibiótico en las 2 semanas previas al estudio, y durante esta prueba debe evitarse la ingestión de saliva.

En el sujeto normal, los resultados que se obtienen reportan 10^4 microorganismos / mL de aerobios y ningún anaerobio. Los gérmenes más hallados son coliformes, y con mucha menor frecuencia, cocos y difteroides.

Biopsia de yeyuno

La biopsia intestinal es la técnica empleada para la obtención de mucosa del intestino delgado para estudio histológico. Además, puede ser usada para la determinación de disacaridasas en la misma muestra. Es el método más utilizado para demostrar atrofia total o parcial de las vellosidades intestinales causantes de malabsorción intestinal.

Se puede realizar con la cápsula de Crosby-Watson, la cual está unida a una sonda radioopaca, lo que facilita su control fluoroscópico, y en el extremo contrario se coloca una conexión terminal para colocar una jeringa de 20 mL. Con esta cápsula se puede obtener una sola muestra de biopsia. La técnica consiste en introducir la sonda hasta estómago, previo ayuno desde la noche anterior de 10 a 12h, para lo cual se solicita al paciente que degluta la sonda para lograr la intubación lo que se puede comprobar por fluoroscopia. El paciente se puede colocar en decúbito lateral derecho o se le invita a que camine, para alcanzar la introducción de forma paulatina de la sonda hasta el ángulo de Treitz. Al comprobar

la localización correcta se procede a realizar 2 a 4 aspiraciones enérgicas con la jeringa, con objeto de que el vacío producido en el interior de la cápsula aspire la mucosa y se introduzca una porción de ella en la cápsula, para después disparar la cuchilla interior de la cápsula que cortará la porción de mucosa. Posteriormente, se extrae la cápsula con cuidado y se abre para la extracción de la muestra y su observación previa al microscopio estereoscópico y después se envía al departamento de Anatomía Patológica para su procesamiento. El disparo de la cápsula se realiza a ciegas, y no se puede comprobar si se obtuvo muestra hasta después de extraída y abierta la cápsula. Por este motivo se han desarrollado otros sistemas para la obtención de biopsias múltiples, utilizando un sistema hidrostático.

La posibilidad de realizar la biopsia con el gastroduodenoscopio es otra posibilidad bastante generalizada, usando una pinza de un tamaño adecuado que permita realizar la obtención en la porción más distal del duodeno, lo más próximo al ángulo de Treitz, de una o varias muestras adecuadas de mucosa del yeyuno para estudio histomorfológico.

Radiología del intestino delgado

El examen con contraste de bario del intestino delgado ha sido una prueba muy usada ante sospecha de malabsorción, sin embargo ha de tenerse en consideración que no existen signos radiológicos específicos para el diagnóstico de las distintas enfermedades que producen malabsorción, y que habitualmente para llegar al diagnóstico definitivo hay que recurrir a otros métodos como la biopsia de yeyuno.

Clásicamente se han descrito en el cuadro radiológico de malabsorción:

- Dilatación de las asas intestinales,
- Segmentación de la columna de bario,
- Floculación, por dilución del bario en el líquido intestinal.

Hay otros datos, como:

- Aumento del tiempo del tránsito,
- Engrosamiento de los pliegues intestinales, en relación con el edema o infiltración de los referidos pliegues intestinales.

Estos signos serán rigurosamente interpretados; se debe realizar el estudio con una solución de bario coloidal para alcanzar una adecuada certeza.

El examen radiológico puede establecer orientación diagnóstica, pero obliga a la necesidad de realizar otros estudios más específicos, como la biopsia de yeyuno, pues no constituye un elemento por sí solo para esta determinar el diagnóstico de malabsorción intestinal. La utilidad de su realización se basa en la posibilidad de definir alteraciones correspondientes a malformaciones digestivas, asas ciegas, y en especial, áreas de estenosis producidas por linfomas extensivos al intestino delgado y enfermedad de Crohn, entre otras.

Enfermedad celíaca

En 1888, *Samuel Gee* describió la enfermedad, pero no es hasta 1950 que *Dicke* descubre el papel del gluten en su patogenia. La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía caracterizada por una intolerancia permanente a las proteínas del gluten, y en particular, a una fracción proteica del trigo, cebada, centeno y, posiblemente la avena (representada por las gliadinas, secalinas, hordeínas y aveninas respectivamente), que se produce en individuos genéticamente susceptibles, y que cursa con una malabsorción de nutrientes relacionada con la edad y la situación del paciente.

La EC es una enfermedad crónica sistémica de base autoinmune, en cuya patogenia intervienen factores inmunológicos, genéticos y ambientales. Se fundamenta en criterios clínicos e histológicos, con la remisión a la dieta estricta sin gluten y la recuperación del cuadro clínico y de las alteraciones histológicas producidas con la reintroducción del gluten en la dieta (Cuadro 120.6)

Cuadro 120.6. Enfermedad celíaca.

• Síntomas y signos de malabsorción intestinal. • Atrofia subtotal o total de las vellosidades intestinales. • Remisión clínica y recuperación histológica consecutiva a la eliminación del gluten en la dieta. • Recaída clínica e histológica a la reintroducción del gluten dentro de los 2 años subsiguientes.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia varía con la edad, la mayoría de los diagnósticos se realiza antes de los 2 años de edad. En general, se ha reportado una incidencia entre 1/250 a 1/3 000 nacidos vivos, aunque en años recientes se plantea que es una enfermedad bastante común con una incidencia mayor, que fluctúa entre 1:80 a 1:350; y su variación está determinada también por los hábitos alimentarios de cada región. La Comunidad Europea reporta una frecuencia de 1/108 habitantes. Es Irlanda uno de los países con una mayor frecuencia de 1/303. En la población sana se ha establecido una prevalencia entre 1/140 a 1/300, por lo que se está convirtiendo en un trastorno cada vez más prevalente y mejor diagnosticado en Norteamérica, Africa, Asia y Sudamérica.

Hasta el presente la EC ha sido subestimada en los países subdesarrollados, en particular en los africanos y centroamericanos, por el predominio de las causas de enteropatía ambiental, la tuberculosis intestinal y la malnutrición proteico-energética unido a las carencias de los medios auxiliares para el diagnóstico imperantes en dichos países a consecuencia de sus limitaciones sanitarias, determinando su escasa consideración; a diferencia de los países industrializados.

La posibilidad de disponer de los exámenes serológicos de anticuerpos unido a la realización sistemática de la biopsia de yeyuno ha elevado el diagnóstico de la enfermedad, haciendo que su verdadera incidencia sea reportada bastante alta, variando de un país a otro, a pesar que el número real es difícil de precisar por la gran cantidad de celíacos con manifestaciones subclínicas. En el ámbito latinoamericano son los países del cono sur, con Argentina en primer lugar, presente en 1/500 a 1/1 000 los que reportan una mayor frecuencia. Los estudios realizados en Cuba han permitido demostrar que la EC puede presentarse en los países caribeños, incluso en pacientes de la raza negra o mestizos de esta región tropical del continente americano.

GENÉTICA

Se ha reportado una mayor incidencia de EC entre los parientes de primer grado (2 al 5 %) que en la población general. Los hijos y hermanos de los celíacos presentan una ocurrencia mayor de la enfermedad que sus progenitores. Se ha hallado una asociación de consideración entre los genes que codifican las moléculas de histocompatibilidad (HLA) de clase II y la EC, lo que establece una base genética en relación con la referida consanguinidad, en particular, con la molécula heterodímera DQ_2, situada en la superficie de las células implicadas en la respuesta inmune, codificada por los alelos DQA1*0501 B1*0201. Estos alelos se hallan en el 95 % de los celíacos, a diferencia de grupos controles en que se reporta solo en el 20 %. También se han descrito en la molécula DQ8 (DQA1*0301 B1*0302). Se plantea la existencia de otros alelos de riesgo, pues se reportan gemelos monocigotos discordantes para la EC y alrededor del 30 % de la población que no padece la EC, a pesar de poseer dichos alelos de riesgo.

PATOGENIA

Se ha postulado la interacción de 3 componentes: la toxicidad de determinados cereales, la predisposición genética y factores ambientales. Está comprobado el efecto tóxico de la fracción proteica del gluten (gliadinas, secalinas, hordeínas y posiblemente aveninas) en la producción de la lesión en el intestino, aunque la avena está hoy día en revisión. El mecanismo por el cual la gliadina o los péptidos tóxicos derivados del gluten ejercen su efecto nocivo no está aún totalmente esclarecido, aunque los modelos experimentales parecen demostrar que se trata de una enfermedad inmunológica con la participación de factores ambientales y genéticos expuestos. Como factores ambientales se ha especulado acerca del papel de las infecciones víricas, la introducción precoz y la ingestión de dosis elevadas de gluten en la dieta. Se ha considerado que la lactancia materna podría jugar un papel de protección en su patogenia. El reconocimiento de la enzima transglutaminasa tisular como principal auto-antígeno para la EC y su importancia en la modificación de las moléculas de gliadina (trigo) y otras prolaminas asociadas, modificando éstos péptidos tóxicos para incrementar su afinidad por las moléculas DQ2 y DQ8, y la posterior activación de la cascada inmunológica en el intestino de los sujetos celíacos, ha significado un notable avance en el conocimiento del mecanismo íntimo de la destrucción de la mucosa intestinal (intestino delgado), lo que conlleva a la apertura de nuevas perspectivas para futuras alternativas en el tratamiento de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico varía de la forma típica o clásica a las formas atípicas o monosintomáticas, también denominadas frustre (Cuadro 120.7). La forma típica está representada fundamentalmente por diarreas crónicas esteatorreicas, abdomen prominente por distensión abdominal (debido a hipotonía muscular y acúmulo de gases en las asas intestinales), retardo en el crecimiento y deficiencia de vitaminas y minerales. En la forma clásica el comienzo es precoz (9 a 18 meses de edad), con predominio de las manifestaciones digestivas; la diarrea es el síntoma más importante. Las diarreas suelen ser de aparición aguda, líquidas, fétidas, abundantes en volumen, homogéneas y ácidas; acompañadas en ocasiones de deshidratación hiponatrémica, o bien puede ser de aparición insidiosa, de consistencia semilíquida o blanda, de color amarillo pálida, brillantes, malolientes y voluminosas, del tipo de la diarrea producida por malabsorción en el intestino delgado, con una duración de más de 1 mes. Al examen físico se aprecian los cabellos ralos y quebradizos, disminución o desaparición del panículo adiposo con hipotonía muscular, que permite en el abdomen palpar las asas intestinales dilatadas. La disminución de las masas musculares es más marcada en los glúteos y menos en la cara, con adelgazamiento de las extremidades. La piel es seca, con palidez cutaneomucosa y puede existir eritema perianal y la presencia de edemas en miembros inferiores, que llegan a ser generalizados, simulando un síndrome nefrótico, aunque esto es menos frecuente.

Cuadro 120.7. Formas clínicas de la enfermedad celíaca

Típica o clásica	Atípica o latentes
Antecedente de ingestión de cereales que contienen gluten. Diarrea crónica esteatorreica de más de un mes de evolución acompañada de: - Distensión abdominal. - Detención del crecimiento. - Desnutrición. - Deficiencias vitamínicas. - Irritabilidad.	Niño de 1ra. o 2da. infancia con presentación monosintomática u oligosintomática: - Distensión abdominal. - Detención del crecimiento (baja talla). - Anemia ferropénica resistente al tratamiento. - Vómitos. - Dolor abdominal recurrente. - Signos carenciales de hipovitaminosis. - Hipocalcemia, osteoporosis. - Hipoplasia del esmalte dental. - Púrpura. - Artralgia o artropatía. - Constipación *

* Con distensión abdominal o rebelde al tratamiento.

El aspecto de esta forma clásica hizo que el niño fuese descrito por *Pearsons* como aquel que lleva todo por delante de sí mismo y nada deja por detrás. La detención del crecimiento es más importante que la afectación ponderal. En la cavidad bucal se pueden precisar otras alteraciones, como la lengua lisa y despapilada, glositis, y a veces aftas bucales. La hipoplasia intensa del esmalte es otro indicador de la enfermedad, descrita en los no tratados, aunque esta alteración no es específica para la EC. Es poco frecuente los dedos en palillo de tambor. Además, hay alteraciones del estado general, el niño es apático, indiferente, irritable, con retardo en su desarrollo psicomotor.

La aparición de la enfermedad puede ser precoz o tardía, lo que hace variar la forma de presentación en función de la edad. La forma precoz es la que se describe en el lactante y antes de los 2 años de edad, con el antecedente de introducción temprana de cereales que contienen gluten, unido a un destete a escasas semanas del nacimiento o carencia de lactancia materna y alimentación temprana con leche de vaca. El intervalo entre la aparición de los síntomas y el momento del inicio de la ingestión de gluten es de 2 meses aproximadamente. Esta forma precoz se puede presentar hasta los 2 años de edad e incluso, comenzar con vómitos y diarreas explosivas, asociado a pérdida de peso, semejando un cuadro gastroentérico infeccioso. En este sentido, se ha sugerido la hipótesis que los factores infectantes favorecen la expresión de la enfermedad en aquellos niños genéticamente susceptibles por intermedio del sistema inmune, el cual sería activado por una infección producida por un adenovirus humano, el tipo 12, hallado en los pacientes con EC, que desencadena un mecanismo de respuesta que actuaría por error en contra de las gliadinas fijas al intestino.

En la actualidad, no es habitual hallar a un niño que presente la sintomatología clínica completa. Las manifestaciones clínicas descritas inicialmente unidas a anorexia rebelde y cambios en la conducta del niño, son los elementos que con mayor frecuencia hacen sospechar el diagnóstico de la forma clásica. En otras ocasiones, la forma de presentación es tardía y es más frecuente en niños en edad preescolar o niños mayores, con aparición paulatina de los elementos clínicos, aunque en esta forma no predominan los síntomas digestivos, contrariamente a la forma típica, cuya aparición es precoz; pues la sintomatología es extraintestinal. Sin embargo, se puede precisar el antecedente de diarreas, pero puede ser un síntoma poco sobresaliente, y si están presentes no son tan voluminosas; en estos niños los vómitos son más raros, pues su sintomatología en esta edad puede ser menos florida.

En la adolescencia, la EC puede presentarse con manifestaciones digestivas vagas, poco precisas, a veces simulando una diarrea crónica inespecífica asociada al estado de desnutrición del paciente. El retraso de la pubertad o la simple demora de la menarquia son frecuentes hallazgos a esta edad.

Las formas monosintomáticas u oligosintomáticas se presentan en los niños mayores, y en muchas ocasiones se detecta el antecedente de diarrea durante los primeros años de la vida. El dolor abdominal recurrente aislado o asociado, en ocasiones, a constipación, constituyen formas de presentación. En años recientes se viene reportando una tendencia de desplazarse la presentación clínica de la enfermedad hacia una edad mayor, acercándose a la segunda infancia, la adolescencia o la forma del adulto joven. La detención del crecimiento es la expresión clínica más constante, y con menor repercusión en el peso. A veces, el estado ponderal es aceptable. En

estos niños la edad ósea está retrasada. En el niño con EC no tratada hay poca actividad de la somatomedina. El retraso de la talla se asocia al de la pubertad. Otra forma extraintestinal es la anemia ferropénica, por la malabsorción de hierro y folatos en el yeyuno. La hipoplasia del esmalte de los dientes es expresión menos habitual, aunque no específica. Entre las afecciones neurológicas se ha reportado la tríada de epilepsia, calcificaciones intracraneales occipitales bilaterales y la enfermedad celíaca.

La enfermedad celíaca puede cursar de forma silente (asintomática) durante varios años. Con este término se incluyen a personas asintomáticas o con manifestaciones clínicas mínimas, y que sin embargo presentan una atrofia de las vellosidades en presencia de marcadores serológicos positivos. En otros puede expresarse en forma latente. Se trata de aquellos consumidores de gluten con una biopsia de yeyuno normal o apenas solo con aumento de los linfocitos intraepiteliales, independiente de la existencia o no de síntomas, que presentan en su evolución previa o posteriormente una lesión histológica intestinal característica de EC, con normalidad del daño de la mucosa intestinal al suspender el gluten de la dieta y reaparición de dicha afectación consecutivo a su reintroducción. Esta expresión clínica se reporta en familiares en primer grado de EC con susceptibilidad genética. Además se ha descrito la forma potencial, acontece en los individuos con susceptibilidad genética a padecer la enfermedad, es cuando hay aumento de anticuerpo antigliadina de clase IgA e IgM en las secreciones yeyunales, sin existir una correlación estricta con los niveles séricos de los marcadores serológicos, aún en ausencia de lesión histológica significativa. Esta amplia variabilidad clínica de la EC es comparada con un "iceberg o témpano", estimándose que las formas sintomáticas representan tan solo la punta emergente del mismo, estando el resto (formas silentes, latentes y potenciales) aún por diagnosticar.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

La incidencia de anemia en niños con enfermedad celíaca es alta. El tipo más común es una anemia microcítica hipocrómica, debido a la deficiencia de hierro. La anemia megaloblástica solo ocurre raramente. La determinación de folatos en sangre y los niveles de folatos en células rojas están usualmente disminuidos en los niños con EC no tratada.

La hipoproteinemia es otro elemento de interés, es debido a una enteropatía perdedora de proteínas, y es de aparición frecuente en la EC. Hay asociación con hipogammaglobulinemia resultado de la malabsorción intestinal, y en ocasiones, la pérdida excesiva va unida a la pobre ingestión de nutrientes determinada por la anorexia rebelde. El bajo nivel de IgA no es reversible con la dieta exenta de gluten, pero sí lo es para la IgM que retorna a la normalidad. Es posible que una deficiencia de IgA preexistente predisponga a la enfermedad celíaca, aunque habitualmente los niveles séricos están elevados.

El tiempo de protrombina puede prolongarse por deficiencia en la absorción de vitamina K. La administración de dicha vitamina intramuscular corrige rápidamente esta alteración.

Los marcadores inmunológicos han resultado de gran utilidad para orientar el diagnóstico de la EC. Se puede detectar anticuerpo antigliadina (AAG) de clase IgA e IgG, que se normalizan cuando se elimina el gluten de la dieta. Los anticuerpos antitejidos son los anticuerpos antirreticulina, antiendomisio (AcEm) y antitransglutaminasa tisular (AcATGt) los cuales están dirigidos contra la matriz celular de origen fibroblástico. La sensibilidad y especificidad de estos marcadores serológicos o anticuerpos circulantes varían, el AAG tiene una elevada sensibilidad, pero son poco específicos, con un porcentaje entre 30 y 50 % de falsos positivos los de tipo IgG; pero en los de tipo IgA la especificidad es mayor, fluctuando entre 85 y 90 % en pacientes con patología digestiva, lo que apoya la variabilidad de su eficacia. Los AcEm se detectan en la muscularis mucosae del esófago del mono o en el cordón umbilical al usar métodos de inmunofluorescencia, con una sensibilidad y especificidad superior al 90 %. En 1997, fueron descritos los AcATGt como el auto-antígeno de la EC. Son marcadores de gran utilidad para el diagnóstico, los de tipo IgA aportan un diagnóstico con muy elevada sensibilidad y especificidad (entre 98-100%), al ser fiel reflejo del estado de la mucosa intestinal. La transglutaminasa participa en el ensamblaje de la matriz extracelular y en los mecanismos de reparación tisular, siendo las gliadinas del trigo sustrato de estas reacciones, por lo que sus anticuerpos están muy altos cuando la mucosa intestinal está dañada en el curso de la EC. En Cuba se ha desarrollado la técnica en tiras inmunocromatográficas reactivas que puede realizarse con una gota de sangre, en suero o plasma, habiendo demostrado ser una técnica sencilla de utilizar, confiable y económica. Los AcEm y AcATGt tienen un comportamiento muy similar. En los pacientes con formas subclínicas de la enfermedad no pueden ser utilizados como único criterio diagnóstico; son muy útiles para controlar el cumplimiento de la dieta y para seleccionar el momento de realizar la biopsia de yeyuno, en los casos que se realice una provocación con gluten (Cuadro 120.8).

Cuadro 120.8. Indicaciones de marcadores serológicos en la enfermedad celíaca

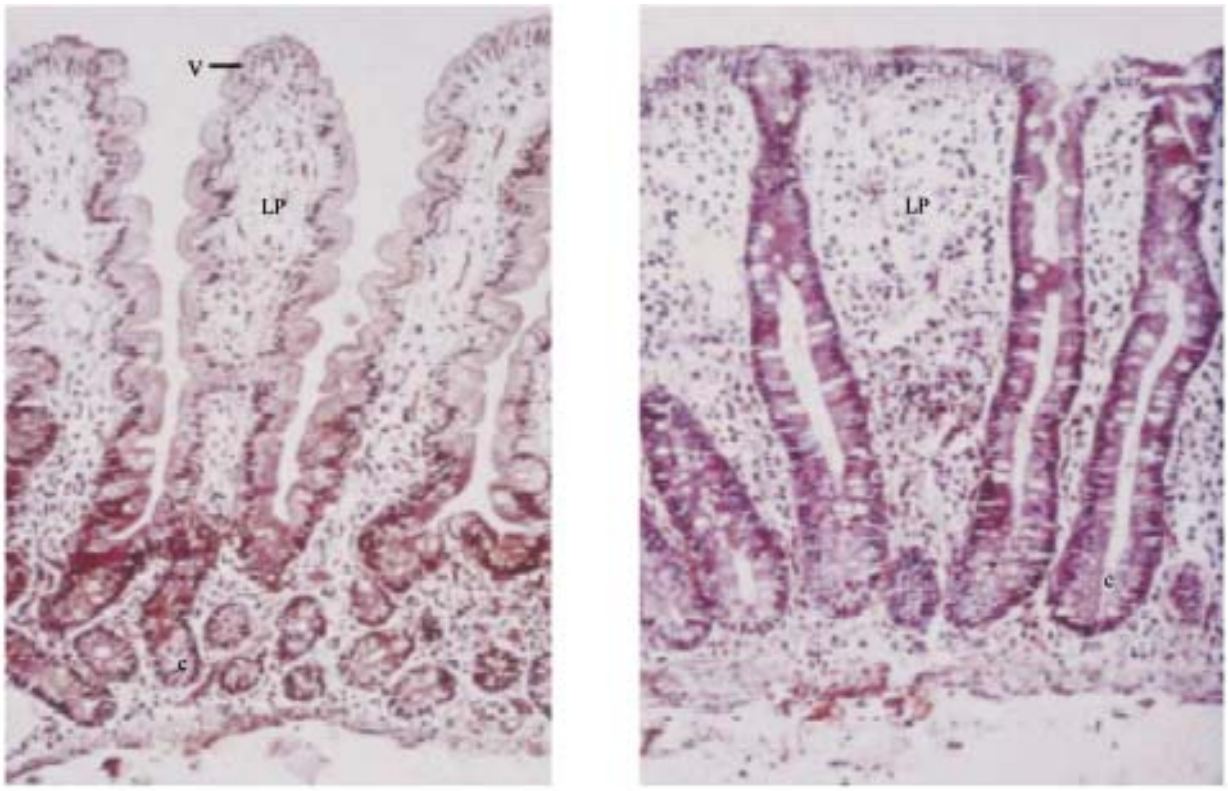
- Apoyo a la sospecha clínica de EC.
- Vigilancia del cumplimiento de la dieta sin gluten.
- Precisar el momento en que se debe realizar la biopsia evolutiva, en especial la biopsia posprovocación con gluten.
- Identificar pacientes en los que la biopsia debe ser bien justificada.
- Pesquisa de grupos de riesgo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La biopsia de mucosa de yeyuno obtenida al nivel del ángulo de Treitz o duodeno yeyunal por cápsula peroral o endoscopia, mostrará las severas lesiones de las vellosidades indispensables para el diagnóstico. Un examen adecuado incluirá estudios de la morfología de la mucosa en el microcopio estereoscópico. Normalmente, las vellosidades se caracterizan por su forma digitiforme o foliácea (semejante a hojas o dedos de guantes) y en la EC hay atrofia total o subtotal, la mucosa ha perdido sus vellosidades, está aplanada, presenta un aspecto liso, a veces está pálida, semejando un dibujo en mosaico, representado por los orificios de las criptas de Lieberkuhn. En la atrofia subtotal, pueden existir vestigios de vellosidades, con el referido aspecto en mosaico por ser la mucosa casi plana (Fig. 120.1).

El examen al microscopio de luz de la mucosa intestinal en la fase aguda o no tratada de la EC se caracteriza por alteraciones significativas. Se han descrito distintas clasificaciones, con diferentes grados de afectación histológica:

- Las vellosidades están ausentes, con una altura reducida (<50 micras), que demuestra la típica mucosa plana.
- Aumento en la profundidad de las criptas, que llegan a penetrar en la lámina propia (la relación cripta-vellosidad es mayor de 1, fluctuando entre 2 a 3) con un aumento del número de las mitosis.
- Aumento de la infiltración celular de los linfocitos en el epitelio de la mucosa (linfocitos intraepiteliales).
- Hay pérdida del aspecto normal de la membrana epitelial. Hay disminución de la altura de los enterocitos que adoptan forma cuboidal y aplanada, con reducción en su número y pérdida en la orientación basal de sus núcleos, los cuales se vuelven irregulares y se estratifican.
- Incremento de la intensidad del infiltrado celular en la lámina propia, constituido por linfocitos, plasmocitos y en menor número eosinófilos.



A B

Fig. 120.1. A. Mucosa de yeyuno normal. V: Vellosidades intestinales. LP: Lámina propia con infiltrado inflamatorio normal. B. Atrofia total de vellosidades (mucosa plana). Hiperplasia de las criptas, se aprecia aumento del infiltrado inflamatorio de la lámina propia hacia la base de la vellosidad.

Al microscopio electrónico, las microvellosidades son cortas, anchas, escasas y dispuestas irregularmente. La infiltración linfoplasmocitaria es confirmada. La cromatina nuclear de los linfocitos está dispersa y el citoplasma es rico en ribosomas. Es menos constante la irregularidad en el tamaño, forma y estructura de las mitocondrias de las células epiteliales, hay vacualización lipídica y distorsión del aparato de Golgi.

Las lesiones de atrofia vellositaria son homogéneas en la fase aguda de la enfermedad. Posteriormente, pueden ser en parches, aunque este aspecto no ha sido probado en la infancia. Se acepta que las lesiones intestinales de la enfermedad son secundarias a la destrucción acelerada de los enterocitos bajo el efecto del gluten. El aumento que se observa en el número de mitosis y su índice en las criptas es el resultado de una reacción compensadora, pero suficiente, para conservar la estructura normal de las vellosidades intestinales. En la mucosa normal la duración de la vida media de un enterocito es de 3 a 4 días y en la EC de 1 a 2 días.

La actividad de las enzimas localizadas en el borde en cepillos está disminuida; la actividad específica de las hidrolasas y las disacaridasas son las que están más bajas. Entre las disacaridasas es la lactasa la más afectada y la que más tiempo demorará su recuperación. Estas alteraciones enzimáticas resultan secundarias a las lesiones histológicas.

Clásicamente, el diagnóstico aprobado por la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica postulaba la realización de 3 biopsias yeyunales:

- La primera, para demostrar el diagnóstico. Corrobora los criterios de sospecha clínica, resultados serológicos, y siempre previa al establecimiento de una dieta sin gluten.
- La segunda, que se realizará después de cumplimentar en un período de 2 años la dieta estricta sin gluten, para comprobar la recuperación de las lesiones histológicas.
- La tercera, que se realizará luego de la reintroducción del gluten (prueba de provocación) tras la normalización de la mucosa del yeyuno. El momento de su ejecución puede oscilar entre 3 meses y hasta 2 años (promedio 6 meses), aunque su indicación estará relacionada con el momento de reaparición de los síntomas clínicos o de positividad de la prueba serológica. El período de enfrentamiento o sobrecarga durará aproximadamente 90 días, pero como es relativamente frecuente que los niños no lleguen a consumir la dosis señalada de gluten, podrá prolongarse durante 180 días si no aparecen estigmas de malabsorción, pues lo habitual es que los síntomas clínicos se manifiesten entre 1 mes y los 3 meses después del reto con gluten (Cuadro 120.9).

Cuadro 120.9. Criterios para las biopsias de yeyuno en la enfermedad celíaca

1ra. biopsia:
- Fundamental para el diagnóstico inicial.
- Imprescindible para establecer la dieta sin gluten.

2da. biopsia:
- Establece el diagnóstico definitivo de enfermedad celíaca al precisar la recuperación histológica consecutiva a la dieta estricta sin gluten.
- Control evolutivo de eliminación del gluten en la dieta.

3ra. biopsia:
- Consecutiva a la provocación con gluten.

Estas normas han variado y luego de su revisión está en discusión la tercera biopsia o prueba de provocación, la cual sería necesaria en niños diagnosticados antes de los 2 ó 3 años de edad; o cuando la primera biopsia no fue realizada o sus hallazgos histológicos iniciales resultaron dudosos o no característicos. Aquellos niños mayores de los 2 años de edad que presentaban al momento del diagnóstico manifestaciones clínicas características y daño de la mucosa intestinal con respuesta clínica evidente a la retirada del gluten y anticuerpo antitransglutaminasa inicialmente positivo no necesitan esta prueba.

DIAGNÓSTICO

El niño con los síntomas clásicos descritos en la forma típica de la enfermedad, con diarrea crónica caracterizada por heces voluminosas y grasosas, con los demás elementos señalados, será fácilmente considerado. El diagnóstico clínico se vuelve difícil ante un niño con la forma atípica o frustre. Puede existir el antecedente de diarrea crónica, con predominio de los síntomas extradigestivos de presentación tardía, representados por distensión abdominal, o retardo en el crecimiento o anemia ferropénica crónica o refractaria al tratamiento, como las manifestaciones más frecuentes, que permiten orientar hacia la posibilidad de EC.

La presencia de los marcadores serológicos, anticuerpo antigliadina y antianticuerpos tisulares (antiendomisio y antitransglutaminasa) son de gran utilidad como indicadores de EC, pues se hallan elevados en la fase activa de la enfermedad cuando se está consumiendo gluten; estos disminuyen a niveles no detectables al suprimir el gluten. Estos anticuerpos circulantes apoyan el diagnóstico, y nos orientan acerca de la necesidad imprescindible de ejecutar el estudio de la mucosa de yeyuno, o a no realizarlo si son negativos, pero no sustituyen aún la biopsia de yeyuno.

El diagnóstico de certeza es la demostración del daño severo de la mucosa intestinal obtenida por biopsia,

que muestre atrofia de las vellosidades intestinales (usualmente aplanamiento subtotal), hiperplasia de las criptas y alteraciones del epitelio, unido a la respuesta clínica satisfactoria a la supresión del gluten de la dieta acompañada de la recuperación histológica después de la eliminación del gluten y la recurrencia del daño intestinal consecutiva a su reintroducción, la cual se presenta en el transcurso de los 2 años siguientes. Estos criterios diagnósticos fueron acordados por la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición en 1989 (Cuadro 120.6). En ellos se establece que es indispensable la biopsia de yeyuno para demostrar la afectación de la mucosa.

En ocasiones, la biopsia de yeyuno puede ser precedida de los marcadores serológicos, pero estos resultados positivos no excluyen la indicación de efectuarla. Es un error establecer un diagnóstico de EC y prescribir una dieta exenta de gluten sin haber evidenciado el daño de la mucosa intestinal. Solo si el niño estuviese en extremo grado de desnutrición o hubiese riesgo de hemorragia se podrá diferir la biopsia, pero en estos casos excepcionales la positividad de los anticuerpos tipos IgA e IgG antiendomisio y antitransglutaminasa tisular apoyarían dar el paso trascendental de retirar el gluten de la dieta.

Con la dieta estricta libre de gluten se producirá remisión clínica rápida con recuperación del peso y mejoría de la diarrea en pocas semanas. La recuperación de los signos carenciales es más demorada y la desaparición de la distensión abdominal es aún más lenta y requiere meses. La respuesta clínica, el estado de la mucosa intestinal y la reintroducción del gluten cuando sea necesario realizarla, confirmarán la EC, o por el contrario, la ausencia de los síntomas y la mucosa indemne pondrán en evidencia el diagnóstico diferencial con una intolerancia transitoria al gluten.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es necesario tener en consideración otras causas de diarreas crónicas que cursan con malabsorción intestinal como la giardiasis, la alergia a las proteínas de la leche de vaca, la fibrosis quística del páncreas y el síndrome posgastroenteritis. Otras causas que cursan con la mucosa intestinal atrófica se relacionan en el cuadro 120.10.

Cuadro 120.10. Causas de mucosa intestinal plana en la infancia.

- Enfermedad celíaca.
- Giardiasis y otras parasitosis.
- Intolerancia a las proteínas de la leche de vaca.
- Intolerancia a las proteínas de la soya.
- Síndrome posgastroenteritis.
- Malnutrición proteicoenergética.
- Inmunodeficiencia primaria de inmunoglobulinas.
- Esprue tropical.
- SIDA.

La esteatorrea cuando está presente hay que distinguirla de otras causas de malabsorción como la insuficiencia pancreática exocrina y el sobrecrecimiento bacteriano.

En las formas monosintomáticas las manifestaciones clínicas son leves, lo que obliga a diferenciarlas con enfermedades no digestivas, como serán las causas de baja talla o la anemia ferropénica grave. La enfermedad de Hirschsprung debe considerarse si se trata de una distensión abdominal asociada a la constipación o no.

En la alergia a las proteínas de la leche de vaca o soya, las lesiones de acortamiento o aplanamiento de las vellosidades son similares a la enfermedad celíaca. La presencia de linfocitos intraepiteliales y el índice mitótico de los enterocitos de las criptas permitirán orientar el diagnóstico histológico. El esprue tropical puede mostrar lesiones indistinguibles en cuanto al aplanamiento de las vellosidades. En la giardiasis severa y en la enteritis por rotavirus se puede producir aplanamiento de las vellosidades, casi siempre parcial, con alargamiento de las criptas, pero no se describen las alteraciones marcadas en los enterocitos reportadas en la EC. La asociación con giardiasis se presenta con frecuencia en la infancia en nuestro medio.

COMPLICACIONES Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

La crisis celíaca es la complicación más frecuente de la EC, aunque es excepcional. Se caracteriza por exacerbación de las manifestaciones digestivas, representada por diarreas líquidas y vómitos incoercibles, deshidratación severa y desequilibrio electrolítico (hipocalemia), hipocalcemia e hipoglicemia, acompañada de distensión abdominal, aunque, en ocasiones, el abdomen puede estar excavado por la deshidratación. Hay además pérdida de peso con desnutrición extrema. El resto de las complicaciones se detallan en el cuadro 120.11.

Cuadro 120.11. Complicaciones de la enfermedad celíaca

Crisis celíaca

Digestivas:
- Yeyunitis ulcerativa crónica no granulomatosa.

Neoplasias:
- Linfoma intestinal.
- Carcinoma (faringe, esófago, estómago y recto).
- Adenocarcinoma intestino delgado.

Las afecciones malignas son excepcionales en la infancia y raras en el adulto joven, se reservan para el adulto por encima de los 40 años, con una edad promedio entre 55 y 57 años. En la mitad de los casos se trata de linfoma no Hodgkin, y el resto son neoplasias epiteliales, que comprende todo el aparato gastrointestinal, pero es

más común en faringe, esófago (carcinomas escamosos), estómago y recto. Además, se ha descrito el adenocarcinoma del intestino delgado, el cual puede desarrollarse 80 veces más que en la población general. Se ha comprobado que después de 10 años de cumplir una dieta estricta sin gluten, el riesgo de enfermedades neoplásicas y probablemente también de enfermedades autoinmunes es similar al de la población general, aunque esto podría no ser en el linfoma no Hodgkin. En el cuadro 120.11 se detallan las complicaciones en la EC.

Una serie de enfermedades han sido asociadas con la enfermedad, muchas con base inmunológica y asociación en común con el haplotipo HLA DQ2 (95 %) o en su defecto, de DQ8, aunque también se describe la asociación con trastornos no autoinmunes (Cuadro 120.12).

Cuadro 120.12. Enfermedades asociadas a la enfermedad celíaca

Inmunológicas:
- Diabetes mellitus tipo 1.
- Dermatitis herpetiforme.
- Deficiencia selectiva IgA.
- Tiroiditis de Hashimoto.
- Hepatitis crónica activa.
- Cirrosis biliar primaria.
- Glomerulonefritis membranosa.
- Lupus eritematoso diseminado.
- Artritis reumatoide.
- Síndrome Sjogren.

No inmunológicas:
- Síndrome de Down.
- Insuficiencia pancreática exocrina.

El síndrome de Down y la diabetes mellitus insulino dependiente (tipo 1), han sido las asociaciones más reportadas, pues el riesgo teórico de padecerla es de por vida. En estas 2 afecciones un resultado negativo no descarta de manera definitiva la EC, por lo que la pesquisa debe realizarse de manera periódica. La incidencia de deficiencia aislada de IgA es 10 veces mayor en la EC en relación con la población general.

La dermatitis herpetiforme (DH) o enfermedad celíaca de la piel se caracteriza por una erupción papulovesicular crónica, muy pruriginosa y de distribución simétrica en las superficies extensoras del cuerpo. En la piel hay depósitos de IgA en la unión dermatoepidérmica. Las lesiones de atrofia intestinal tienden a ser en placas cuando coexisten la EC y la DH, aunque no todos los enfermos con DH padecen de enteropatía pudiendo cursar sin síntomas digestivos. Cuando están asociadas, se demuestran en la piel los depósitos granulares de IgA.

La tríada de epilepsia, calcificaciones intracraneales occipitales bilaterales y enfermedad celíaca (enfermedad de Gobbi) ha sido descrita en la población pediátrica, y en el adulto la ataxia inducida por el gluten, como expresiones de enfermedades neurológicas asociadas. También se ha descrito afectación psiquiátrica. En el cuadro 120.12 se resumen las enfermedades asociadas más comunes y otras reportadas con menor frecuencia; algunas corresponden solo a publicaciones aisladas de enfermos, como es el caso de la cirrosis biliar primaria y la nefritis membranosa. Muchas de estas asociaciones aparecen en la edad adulta y responden a una dieta con exclusión del gluten, en otras situaciones como la ataxia ligada al gluten, la eliminación dietética no revierte el cuadro clínico en todos los casos.

TRATAMIENTO

Consiste en la eliminación de la dieta de todos los alimentos que contengan gluten (excluir el trigo, cebada, centeno y avena, esta última hoy día en discusión) que se establecerá para toda la vida. La dieta debe estar dirigida a la supresión de los referidos cereales tóxicos y la recuperación del estado nutricional. Inicialmente al prescribir la dieta exenta de gluten se observará una sorprendente recuperación del estado del niño. Las diarreas desaparecen entre varios días a algunas semanas, con variaciones en la consistencia y el volumen de las deposiciones, hasta que estas llegan a ser normales o, en ocasiones, se vuelven constipados. Similar situación acontece con la esteatorrea, que comienza a disminuir, y ya en 2 semanas después de la supresión del gluten se aprecia la mejoría.

El estado de ánimo y la conducta del niño cambia en el transcurso de las primeras 2 semanas. Se apreciarán modificaciones en el carácter del niño, que se torna más jovial, comienza a sonreir y reaparecerá el apetito, que será excesivo en el transcurso de las primeras semanas posteriores al inicio de la dieta.

El aporte diario de calorías debe ser proporcional a la demanda, pues se trata de un niño que ha detenido su velocidad de crecimiento y repentinamente va a aumentarla hasta 3 veces por encima de lo normal. La dieta será hipercalórica y es necesario un aporte complementario de vitaminas liposolubles. La vitamina A se administrará a dosis de 10 000 unidades por día, la vitamina D calculada según su carencia, se repondrá a razón de 2 000 a 4 000 unidades por día y la vitamina K a 0,25 mg/kg de peso/dosis. Si hay anemia, se incluirá el aporte para la deficiencia de hierro y folato. En caso de anemia megaloblástica se adicionará ácido fólico a dosis iniciales de 5 mg/día. Las necesidades vitamínicas del complejo B será a la dosis establecida.

Un elemento importante es la supresión transitoria de la lactosa en la dieta, en dependencia del grado de atrofia total o subtotal de las vellosidades y la carencia secundaria de lactasa. La tolerancia de la leche y otros derivados lácteos estará relacionada con la recuperación del daño de la mucosa intestinal obteniéndose entonces una actividad normal de las disacaridasas, y en especial de la lactasa que permitirá la reintroducción de estos alimentos. Es recomendado administrar en las primeras semanas una leche deslactosada o hipolactosada, para pasar después a yogurt o leche entera. La recuperación general del estado nutricional debido a la malabsorción se producirá en el transcurso de varios meses, aunque el peso puede ser precoz, pero habitualmente es más demorado, alcanzando el peso ideal entre 6 a 12 meses de iniciada la dieta sin gluten.

La prescripción de la dieta es permanente, pero en ocasiones, surgen transgresiones dietéticas, lo cual sucede más en el niño mayor y en la adolescencia, cuando resulta difícil un control estricto por parte de la familia, pues es sabido que cantidades muy pequeñas de gluten pueden lesionar la mucosa sin llegar a producir manifestaciones digestivas. Entonces, estos enfermos presentarán detención de la curva de peso o evidente pérdida de este. Es necesario entregar a la familia un listado de los alimentos permitidos y prohibidos para garantizar el cumplimiento de la dieta y evitar la administración involuntaria de alimentos que contengan gluten.

Un alimento sin gluten no debe contener más de 20 ppm (partes por millón) o lo que es lo mismo 2 mg de gluten/100 g de producto, establecido de esta manera en países mediterráneos, Canadá y Estados Unidos, mientras que en los países del norte de Europa se admite hasta los100 ppm (10 mg de gluten/100 g del producto).

La repercusión psicológica en el niño y su entorno familiar y social ante una enfermedad crónica que establece una dieta para toda la vida merece una especial atención para el cuidado en su medio familiar y escolar. En nuestra experiencia, el apoyo del médico al niño, incluso junto con el maestro, serán decisivos para lograr una vida armónica con la EC y eliminar los efectos negativos que pudieran presentarse. El enfermo celíaco puede hacer una vida normal y con la orientación del psicólogo se alcanzará una relación en el hogar y fuera de este sin sobreprotección ni otras limitaciones en su vida social que pudiesen provocar trastornos emocionales que puedan convertirse en trastornos de mayor significación.

PRONÓSTICO

La enfermedad puede resultar grave si no se retira el gluten de la dieta. Las complicaciones que se producen están fundamentalmente relacionadas con la malabsorción, que puede llevar a un estado de malnutrición extrema e incluso determinar un hipopituitarismo secundario, además de una neuropatía periférica. Usualmente, el pronóstico es excelente tras el diagnóstico y la supresión estricta del gluten de la dieta; las transgresiones dietéticas son la causa más común de recaída o de que no produzca una respuesta adecuada. En el transcurso de la primera infancia es más fácil el control de la dieta que en la segunda infancia y adolescencia, pues el niño fuera del hogar (escuela, actividades sociales y deportivas, entre otras) incitado por el medio ambiente y factores emocionales, puede dejar de cumplir la dieta sin gluten.

Malabsorción de carbohidratos

Las anomalías hereditarias de la hidrólisis o transferencia de azúcares conducen a la acumulación de moléculas no digeridas o absorbidas en la luz intestinal (Cuadro 120.13). Esto produce un aumento de la presión osmótica y una atracción de agua y electrólitos que aumentan de manera importante el contenido del volumen intestinal. En el colon, los azúcares no absorbidos son fermentados y degradados en ácidos volátiles (acético, butírico y propiónico) y en ácido láctico, normalmente ausente, con liberación de H_2 y CO_2. Esta degradación, aumenta aún más, los residuos osmóticamente activos, aumentando la presencia de agua en el colon. La disminución del pH, alrededor de 4, por la acumulación de ácido láctico, afecta la reabsorción de Na^+ y agua por la mucosa colónica. La consecuencia clínica de estos trastornos es la producción de una diarrea acuosa voluminosa, en proporción a la cantidad de azúcar ingerido, con un pH ácido, conteniendo el azúcar no absorbido. En el cuadro 120.14 se resumen los elementos para el diagnóstico de las deficiencias de disacaridasas.

Deficiencia primaria de disacaridasas

Intolerancia a la sacarosa e isomaltosa

Esta intolerancia es la más frecuente entre las anomalías congénitas de malabsorción de disacáridos. Ella se trasmite, como la mayor parte de los errores del metabolismo, de forma autosómico-recesivo.

PATOGENIA

La intolerancia congénita a la sacarosa e isomaltosa es debida a la ausencia o reducción extrema de las actividades enzimáticas de sacarasa e isomaltasa. Estas enzimas hidrolizan normalmente la totalidad de la sacarosa, y la mayor parte de los productos de la digestión pancreática del almidón, es decir, la totalidad de las uniones alfa 1-4 de dextrinas.

Cuadro 120.13. Malabsorción de carbohidratos

Tipo	Disminución actividad enzimática en el borde en cepillo	Disminución primaria
Primaria	Deficiencia congénita sacarasa-isomaltasa. Deficiencia congénita de lactasa.	Malabsorción de glucosa-galactosa.
Secundaria	Deficiencia de lactasa. Malabsorción de lactosa, sacarosa y oligosacáridos si hay daño en el borde en cepillo.	Malabsorción adquirida de monosacáridos.

Cuadro 120.14. Diagnóstico de las deficiencias de disacaridasas

- Historia clínica.
- Hidrógeno espirado después de la ingestión de lactosa o sacarosa.
- Examen de heces:
  - pH en heces.
  - Azúcares reductores.
- Biopsia de yeyuno:
  - Estudio histológico.
  - Actividad enzimática.
- Respuesta clínica a la supresión en la dieta del azúcar sospechado.

CUADRO CLÍNICO

La sintomatología aparece con la introducción de leche artificial a la que se adicione sacarosa o con el comienzo de la ablactación, lo cual se produce en las primeras semanas o primeros meses de vida, pues previamente puede haber recibido leche materna que no tiene sacarosa. La aparición de la diarrea es el síntoma más importante, las heces son líquidas, abundantes, mucosas y de olor agrio. En ocasiones, la diarrea se puede acompañar de vómitos. Puede haber deshidratación y fiebre con trastornos electrolíticos. La intensidad de los síntomas dependerá del régimen alimentario de sacarosa y almidón, y cuando este no es importante, las heces son pastosas. Al examen físico se puede hallar un abdomen globuloso, no habiendo repercusión en el estado nutricional.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

El examen de las heces mostrará una intensa fermentación. El pH de las heces estará bajo, en 5 o menos; (normal: entre 6,2-7,4). La flora fecal está casi exclusivamente constituida por gérmenes grampositivos. El ácido acético y ácido láctico están elevados. La determinación de grasa en heces es normal, pues habitualmente no hay esteatorrea. En las heces también están presentes los azúcares intactos que no han sido absorbidos ni degradados.

No hay elevación de la glicemia consecutiva a la ingestión de sacarosa, lo que sucede después de la ingestión de glucosa y fructosa. El diagnóstico de la intolerancia a la sacarosa e isomaltosa quedará demostrado con una sobrecarga de sacarosa con la consiguiente determinación de hidrógeno espirado. La prueba de oro es la dosificación enzimática de sacarasa e isomaltasa, realizada en muestra de mucosa de yeyuno obtenida por biopsia per-oral, que resultarán nulas. La actividad de otras hidrolasas del borde en cepillo como la glicoamilasa es normal.

TRATAMIENTO

Consiste en la supresión en la dieta de los alimentos azucarados y del almidón. En el recién nacido, cuando la madre no puede lactar, se indicará las leches artificiales sin sacarosa; lo cual se continuará realizando al administrarle la leche de vaca. Las frutas están contraindicadas. Recientemente, se dispone de una enzima con actividad sacarasa (Sucraid) obtenida de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* que permitirá la tolerancia de los alimentos limitados. Su administración producirá la disminución del cuadro clínico.

PRONÓSTICO

La diarrea persiste mientras el niño esté sometido a una alimentación normal. La supresión de la sacarosa de la alimentación producirá detención inmediata de los síntomas digestivos y la desaparición de la fermentación intestinal. Las heces presentarán un pH normal, no será detectada la presencia de ácido láctico y la flora fecal recuperará su polimorfismo habitual. La reintroducción de la sacarosa provocará en algunas horas la reaparición de la diarrea y será seguida de crisis inmediata o simplemente de dolor abdominal, flatulencia y distensión abdominal.

Intolerancia hereditaria a la lactosa

La actividad lactásica de la mucosa intestinal está conformada por 3 enzimas:

- ß-galactosidasa neutra o lactasa del borde en cepillo, responsable de la hidrólisis de la lactosa de la alimentación.
- ß-galactosidasa ácida, enzima lisosomal.
- Hetero ß-galactosidasa neutra citoplasmática.

Intolerancia congénita a la lactosa

Se caracteriza por la ausencia o reducción extrema de la actividad de lactasa. Esta intolerancia fue descrita por *Holzel* y col. en 1959, sin disponer de dosificación enzimática. Es una afección rara. La alactasia ha sido demostrada en las primeras semanas de la vida sin asociación a otra anomalía enzimática e histológica. La trasmisión es probablemente autosómica recesiva.

CUADRO CLÍNICO

La sintomatología en el período neonatal es muy parecida a la de intolerancia a la sacarosa. La diarrea aparece en los primeros días de la vida, pues la lactosa o azúcar de la leche, es uno de los constituyentes principales de la leche materna. La diarrea es por fermentación y se caracteriza por heces numerosas líquidas y ácidas, conteniendo lactosa, glucosa y galactosa. Los vómitos son frecuentes y la distensión abdominal es importante. Hay repercusión en el estado general del niño, con malnutrición severa, la cual se produce por la considerable pérdida de energía debido a la malabsorción de lactosa, contrariamente a lo que acontece en la intolerancia a la sacarosa donde no hay repercusión del estado nutricional.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

El diagnóstico será demostrado por la ausencia de actividad de lactasa en la mucosa de yeyuno, obtenida por biopsia, que mostrará un aspecto histológico normal.

TRATAMIENTO

En la dieta se debe suprimir la lactosa de por vida. Existen leches comercializadas producidas sin lactosa. La leche de soya tampoco contiene el disacárido. Se dispone de una enzima con actividad lactasa (Lactaid) que permite la tolerancia de los alimentos que contienen lactosa en 90 %, obtenida de levaduras de *Saccharomyces* y *Aspergillus*. Se presenta en forma de gotas o tabletas para añadir a la leche. En el yogurt con cultivos vivos hay liberación de lactasa por parte de dichos probióticos que facilitan la hidrólisis intestinal de lactosa. En las dietas prolongadas se debe adicionar suplementos de calcio, en dosis de 800 a 1 200 mg/día en los adolescentes.

PRONÓSTICO

La supresión de lactosa provocará la rápida supresión de la diarrea. La introducción en la alimentación de una leche artificial libre de lactosa permitirá la recuperación clínica y un crecimiento ponderal normal. Sin embargo, pueden resultar dramáticas las consecuencias de la administración de leche durante el período neonatal por la severidad de las diarreas.

Intolerancia congénita a la lactosa con lactosuria. Esta afección debe ser distinguida del cuadro anterior. Esta afección fue descrita por primera vez por *Durand* en 1958. Se caracteriza por vómitos, que constituyen el síntoma principal, pues la diarrea ocupa un segundo plano, con enlentecimiento del crecimiento y lactosuria con aminoaciduria. La actividad enzimática de lactasa es normal. La exclusión de la lactosa de régimen alimenticio conlleva la desaparición de los síntomas.

Malabsorción ontogenética de lactosa o deficiencia de comienzo tardío o tipo adulto

Se refiere a la disminución de la actividad de lactasa que se hereda de forma autosómica recesiva, que ocurre en determinados grupos étnicos a partir de 2 a 5 años de edad, cuando los niveles de enzima disminuyen hasta 20 veces en relación con el nacimiento. Son excepción de esta posibilidad ciertos grupos étnicos que mantienen altos niveles de por vida, como los norte-europeos (anglosajones), húngaros, mongoles y algunas tribus africanas.

Malabsorción congénita de glucosa-galactosa

Es una enfermedad congénita resultado de una afección genética por un defecto selectivo en el sistema del mecanismo de transporte glucosa, galactosa y sodio.

PATOGENIA

El defecto está situado en el sistema de cotransporte del borde en cepillo de las vellosidades intestinales. Los heterocigotos no presentan síntomas. Se han descrito algunos pacientes con trastorno selectivo de absorción de monosacáridos secundarios a infección intestinal grave que ha provocado lesión severa en la mucosa.

CUADRO CLÍNICO

Está caracterizado por la presencia de diarreas acuosas, explosivas y ácidas a partir de los primeros días de nacido y relacionada con la ingestión de leche. Hay deshidratación severa, con mayor frecuencia hipertónica y acidosis metabólica. Generalmente no hay otros síntomas gastrointestinales.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

La glicemia es normal. Hay sustancias reductoras en orina y al administrar glucosa y galactosa por vía intravenosa ambas son metabolizadas adecuadamente. La prueba del hidrógeno espirado con una sobrecarga de azúcar (0,5 g/kg de peso) es diagnóstica, al producirse un aumento entre 10 a 20 ppm (parte por millón) en relación con la basal. No se debe haber ingerido antibiótico 2 a 3 semanas previas a la prueba.

TRATAMIENTO

Respuesta inmediata a la supresión de lactosa, glucosa y galactosa en la alimentación. En la dieta se administra fructosa como hidrato de carbono, aunque no es habitualmente tolerada, lo que obliga a usar leches especiales. No se debe usar sales de rehidratación oral que contenga glucosa y galactosa, se deben sustituir por fructosa.

Deficiencias secundarias o adquirida

Deficiencia secundaria o adquirida de lactasa

Es prácticamente la única intolerancia de causa enzimática producida por el daño de la mucosa intestinal por la presencia de atrofia de las vellosidades intestinales y la consiguiente afectación de las microvellosidades. Esta deficiencia es la más importante entre las secundarias de disacaridasas y es debida a que al momento del nacimiento no se ha alcanzado aún una actividad enzimática adecuada y sus concentraciones son menores en relación con la actividad enzimática de sacarasa y maltasa. La lactosa de la alimentación no induce la enzima lactasa y algunos meses deben transcurrir entre la recuperación de la mucosa y el retorno a la normalidad de la actividad enzimática. En el cuadro 120.15 se relacionan las principales causas de dicha deficiencia secundaria.

Cuadro 120.15. Causas de deficiencia secundaria de lactasa

- Enfermedad celíaca.
- Esprue tropical.
- Giardiasis.
- Malnutrición severa.
- Diarrea persistente.
- Gastroenteritis viral o bacteriana.
- Asa ciega / Sobrecrecimiento bacteriano.
- Enfermedad de Crohn.
- Colitis ulcerativa idiopática.
- Deficiencia primaria de inmunoglobulinas.
- Abetalipoproteinemia.

CUADRO CLÍNICO

Se caracteriza por la clásica diarrea acuosa, espumosa, explosiva, de olor ácido, borborigmo, distensión abdominal y eritema perianal. Se asocia a los síntomas de la enfermedad de base productora del daño de la mucosa intestinal. Puede en ocasiones coexistir irritabilidad, alteración del estado nutricional, unido a la ingestión de la leche y otros derivados lácteos.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Los indicados para determinar deficiencia primaria de lactasa. El método del hidrógeno espirado con una sobrecarga del disacárido es el de mayor certeza diagnóstica junto a la dosificación cuantitativa de las disacaridasas.en la mucosa de yeyuno obtenida por biopsia. La prueba de sobrecarga oral es invasiva y no es utilizada.

TRATAMIENTO

La supresión transitoria, por 4 a 6 semanas o varios meses, en dependencia del daño de la mucosa y su proceso de recuperación, según la enfermedad causal, determinarán el tiempo de supresión de lactosa. La reintroducción del disacárido será paulatina y de acuerdo con la tolerancia.

PRONÓSTICO

La duración de la deficiencia secundaria estará en dependencia del proceso de recuperación de la enfermedad.

El tiempo transcurrido de intolerancia es variable, desde pocas semanas a varios meses, para finalmente alcanzar la recuperación del daño enzimático.

Sobrecrecimiento bacteriano

El sobrecrecimiento bacteriano (SB) es una alteración de la ecología intestinal que se expresa como un síndrome presente en distintas enfermedades digestivas que cursan con diarrea o bien como una enfermedad propia, caracterizada por una malabsorción de nutrientes y asociado a un excesivo número de bacterias o una variación cualitativa de ellas, en especial anaeróbicas al nivel de la luz intestinal.

El sobrecrecimiento bacteriano está determinado por una microflora intestinal anormal que se establece a consecuencia de un éstasis del intestino delgado, sobre todo en su porción proximal, cualquiera que sea su origen. Es también conocido con la sinonimia de intestino delgado contaminado, asa ciega o asa estancada. Sin embargo, hay estudiosos que prefieren nominarlo como un síndrome. El se expresa como tal, cuando está presente en distintas enfermedades intestinales que cursan con diarrea.

PATOGENIA

En el SB hay una disminución de la motilidad intestinal o una pérdida del efecto de barrera de la mucosa intestinal frente a los microorganismos, que permiten los eventos de colonización bacteriana en las porciones superiores del intestino delgado, o de ambas. Es debido a 2 mecanismos:

- Sobrecrecimiento por falla en los principales factores protectores, como son la acidez gástrica (hipoclorhidria y aclorhidria) y la motilidad intestinal, en condiciones de un éstasis intestinal.
- Una contaminación bacteriana a partir del colon, por reflujo del colon al intestino delgado o de vías biliares, si están infectadas.

Lo más frecuente es que la colonización bacteriana crónica del intestino delgado agrave una condición patológica preexistente, donde su sintomatología es la forma clínica de expresión de la enfermedad. El SB puede inducir o agravar por diferentes mecanismos una malabsorción intestinal. Entre estos se incluyen: desconjugación de las sales biliares y aumento de su reabsorción en yeyuno, lo

que conduce a una disminución de la digestión y absorción de grasas y vitaminas liposolubles; fermentación de carbohidratos no absorbidos; desaminación de proteínas alimentarias, que interrumpe el proceso normal de absorción de péptidos y aminoácidos; y la competencia por la absorción de nutrientes con el huésped, como sucede con la vitamina B_{12}.

Es muy importante la acción de las bacterias por una mayor concentración de ellas en el mecanismo de malabsorción, pues al desconjugar las sales biliares, se produce un proceso ineficaz de solubilización de las grasas de la dieta en la luz intestinal con la consiguiente aparición de esteatorrea.

Las bacterias fijan la vitamina B_{12} e impiden su absorción, además pueden lesionar el borde en cepillo de la membrana de las células de las microvellosidades con la consiguiente disminución de la actividad de las disacaridasas. Las causas más frecuentes se relacionan en el cuadro 120.16.

Cuadro 120.16. Causas de sobrecrecimiento bacteriano

Anormaliades anatómicas:
• Divertículo, duplicación.
• Estenosis, atresia, asa ciega.
Trastornos de la motilidad:
• Seudoobstrucción intestinal.
• Ausencia del complejo motor.
• Neuropatía autonómica (diabetes mellitus).
• Colagenosis (esclerodermia).
Afectación de los mecanismos de defensa:
• Hipoclorhidria, aclorhidria.
• Fístula.
• Pérdida de la válvula ileo-cecal.
• Enfermedad de Crohn.
• Inmunodeficiencia.
• Malnutrición severa.
• Prematuridad.

CUADRO CLÍNICO

Clásicamente varía desde síntomas inespecíficos leves como dolor abdominal difuso y flatulencia, a manifestaciones más severas de malabsorción con diarrea maloliente y voluminosa por la esteatorrea, distensión abdominal, vómitos o dolor abdominal; con pérdida de peso, malnutrición y anemia megaloblástica. La diarrea puede ser persistente o crónica, en ambas con severa repercusión del estado nutricional. Estos síntomas se pueden presentar aislados o asociados dos o más de ellos. Con menor frecuencia, la prolongación del estado de contaminación intestinal puede llegar a provocar manifestaciones graves en dependencia del proceso de malabsorción intestinal de vitaminas, como hipocalcemia, tetania, osteomalacia, neuropatía periférica, ceguera nocturna, sangramiento intestinal y edemas. Estos elementos clínicos mencionados se presentan raramente (Cuadro 120.17).

Cuadro 120.17. Cuadro clínico del sobrecrecimiento bacteriano

Clásico	**Otros**
• Diarreas crónicas.	Pérdida de peso.
• Flatulencia.	Baja talla.
• Anemia megaloblástica.	Dolor abdominal.
	Hipoalbuminemia.
	Enteropatía perdedora de proteínas.
	Hipocalcemia, tetania.
	Osteomalacia.
	Neuropatía periférica.
	Ceguera nocturna.
	Ataxia.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

La determinación de grasa en heces para evaluar la esteatorrea es primordial. Las prueba del hidrógeno espirado o del aliento asociado a la ingestión de sustratos son métodos útiles no invasivos para demostrar el aumento de la colonización bacteriana. La prueba del hidrógeno espirado se realiza después de la administración oral de un carbohidrato no radiactivo y la determinación del anhídrido carbónico tras la ingestión oral de un sustrato marcado con ^{13}C. La prueba de oro es el estudio bacteriológico del jugo duodeno-intestinal cuantitativo que unido a la presencia de sales biliares desconjugadas nos documentará el SB. La determinación de vitamina B_{12} y otros elementos afines precisará la anemia megaloblástica. La radiología intestinal contrastada con bario en ocasiones resulta de utilidad para mostrar las causas anatómicas de SB. La biopsia de yeyuno muestra una lesión en parche con edema y atrofia de las vellosidades, daño del enterocito e infiltrado inflamatorio de la lámina propia. También hay alteración enzimática de las disacaridasas (lactasa, maltasa y sacarasa).

TRATAMIENTO

Para un efectivo tratamiento, lo fundamental, es la reducción o eliminación del SB. En primer lugar, hay que resolver las condiciones que lo favorecieron, como las anomalías anatómicas localizadas o el tratamiento adecuado y específico de afecciones inflamatorias o trastornos de la motilidad. El uso de antibióticos ha sido hasta el presente la conducta de elección y más efectiva con el objetivo de disminuir la replicación bacteriana. Para la selección del antibiótico es necesario conocer la causa que ha producido el referido éstasis y la afectación del intestino delgado. La sensibilidad de

las bacterias es difícil de precisar, pues, por lo común, hay muchas especies que responden a sensibilidades diferentes, lo que hace más compleja la elección de la antibioticoterapia. La combinación de amoxicilina y ácido clavulánico ha resultado eficaz para eliminar la flora aerobia y anaerobia, y a su vez corregir la malabsorción. Entre las alternativas tenemos la cefalosporina, el metronidazol o la combinación de este con trimetoprim-sulfametoxazol. Es más eficaz la selección de una terapia contra los gérmenes aerobios y anaerobios, que contra aquellos que resultan solo sensibles a agentes antianaeróbicos, como el metronidazol y la clindamicina. Lo más recomendado es un curso de 10 a 14 días, aunque puede ser menor, de una semana o mayor, hasta 3 a 4 semanas; el cual puede repetirse de manera intermitente a las 2 semanas o hasta el mes, según la respuesta clínica. Más reciente es el uso de la rifamixina, derivado no absorbible de la rifampicina y muy efectivo frente a bacterias anaerobias.

Los probióticos, que actúan como agentes bioterapéuticos, tienen su efecto beneficioso en los trastornos de la flora intestinal. Entre los de origen bacteriano el *Lactobacillus casei* GG y de levadura, el *Saccharomyces boulardii* han sido los más documentados por su acción de biorreguladores de la microflora intestinal como terapéutica de elección al restaurar el equilibrio de su ecología afectada en el intestino delgado contaminado. La levadura *Saccharomyces boulardii*, probiótico no bacteriano, es usada con éxito en múltiples afecciones clínicas que cursan con SB, como la diarrea persistente, la malnutrición infantil, la diarrea asociada a antibióticos, en especial al SB por *Clostridium diffcile* y en su recidiva.

Los agentes procinéticos no han resultado de utilidad para la eliminación de los trastornos de la flora intestinal. La colestiramina utilizada para la diarrea acuosa asociada a la presencia de ácidos biliares libres en el adulto, para evitar el aumento de su desconjugación ha sido poco usada en la infancia, por lo que no hay suficiente experiencia.

La medicación con cianocobalamina intramuscular debe indicarse para la anemia megaloblástica, aunque en el niño, en general, es rara la deficiencia de vitamina B_{12}. Es aconsejado un complejo de multivitaminas y minerales, en especial ante la existencia de malnutrición. El sostén nutricional es otro elemento importante del tratamiento por el daño de la mucosa intestinal y la malabsorción de nutrientes. La dieta debe ser pobre en lactosa, según la expresividad clínica de malabsorción de lactosa. Para reducir la diarrea puede ser también necesaria una dieta sin lactosa y para la esteatorrea la sustitución de gran parte de las grasas por triglicéridos de cadena media (TCM). La alimentación enteral por períodos cortos ha resultado más eficaz que la parenteral.

Esprue tropical

El esprue tropical (ET) es una enfermedad que afecta todo el intestino delgado causando malabsorción intestinal en los residentes o visitantes de las regiones tropicales del planeta, que son áreas endémicas. Su descripción se localiza en las islas del Caribe (Puerto Rico, Haití, República Dominicana y Cuba), en el sur y sudeste de Asia, en África y en menor grado en América Central y América del Sur. La prevalencia es baja en la infancia.

PATOGENIA

La causa del esprue tropical no está esclarecida, aunque todo parece indicar que está relacionada con factores ambientales de las regiones tropicales en que se produce la enfermedad. Se ha argumentado una infección aguda del intestino delgado y grueso capaz de provocar una lesión inespecífica de la mucosa y concomitantemente se produce disminución del tránsito intestinal, lo que conlleva a sobrecrecimiento bacteriano con un aumento de la cantidad de microorganismos coliformes. En ocasiones, la motilidad intestinal está acelerada y en otras, la enfermedad puede cursar sin diarreas. También se produce una malabsorción de grasas, lo que determina un efecto patogénico de los ácidos grasos sobre los colonocitos. Todos estos factores se interrelacionan y determinan persistencia de la diarrea y la presencia de malabsorción intestinal.

Muchos estudios sugieren que el ET resulta de una contaminación persistente del intestino delgado por cepas de bacilos coliformes. El sobrecrecimiento bacteriano que presentan muchos de los afectados es por *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae o Escherichia coli.* Estos organismos producen toxinas que incrementan la secreción de agua y reducen la absorción de solutos, determinando anormalidades estructurales. En contraste, al síndrome de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, la población bacteriana en el ET consiste solo en 1 ó 2 especies. El desarrollo del ET en los nativos de las áreas endémicas es consecutivo a una diarrea aguda acuosa. Dicha diarrea aguda infecciosa está asociada a colonización yeyunal transitoria con presencia de bacilos coliformes. En el ET se ha considerado que el cuadro básico puede ser una colonización permanente con estas bacterias.

En algunas regiones (sur de la India y Suráfrica) el ET no está asociado a colonización bacteriana del ID, indicando que pueden ser agentes de otra causa, posiblemente viral, los que estén relacionados con su patogenia. Aunque algunos pacientes con ET responden al tratamiento con folatos, dicha deficiencia no está definida en ella.

CUADRO CLÍNICO

Consiste en diarreas crónicas y puede asociarse a esteatorrea, anorexia, pérdida de peso, distensión abdominal, y cólicos abdominales. Puede cursar con fiebre y diarrea acuosa voluminosa. Además, hay malabsorción de lactosa y anemia por deficiencia de vitamina B_{12} y ácido fólico, en ocasiones, se presenta hipocalcemia e hipomagnesemia.

Al examen físico se constata palidez de piel y mucosas, el panículo adiposo disminuido y distensión abdominal con aumento de los ruidos intestinales. Con el transcurso de la enfermedad se evidencian las deficiencias nutricionales, como anemia megaloblástica, glositis, estomatitis, edema en los miembros inferiores y pigmentación de la piel. Se ha descrito en adultos ceguera nocturna por deficiencia de vitamina A, al igual que deficiencias de minerales que resultan más evidentes en las poblaciones nativas que en los visitantes de las regiones tropicales.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La enteropatía del ET es variable. La biopsia de yeyuno muestra en la fase aguda de la enfermedad daño severo por disminución de la altura de las vellosidades, con aumento de la profundidad de las criptas y un infiltrado de células inflamatorias en la lámina propia y el epitelio. El aplanamiento total de la mucosa está presente solo en el 10 % de los casos. Hay un acúmulo de gotitas de lípidos adyacente al epitelio superficial, pero es diferente del descrito en la enfermedad celíaca, el cual se normaliza luego de la recuperación clínica.

En el colon se puede observar alteraciones en la mucosa similares a las descritas en el intestino delgado. También hay anormalidades estructurales en el estómago, donde habitualmente se produce una gastritis atrófica crónica, lo cual provoca una disminución en la producción de factor intrínseco y secreción ácida gástrica, determinando una malabsorción de vitamina B_{12}.

DIAGNÓSTICO

La presencia de diarrea crónica y malabsorción o sin esta, en individuos de zonas tropicales o que han vivido en ellas, obliga a considerar el ET. En la práctica, en la infancia, es importante descartar la causas de parasitismo intestinal capaces de provocar sintomatología clínica de la enfermedad, por lo que resulta de gran interés la búsqueda de *Giardia lamblia* en heces y si fuese necesario por aspirado del contenido duodenal. La pesquisa de otros parásitos como *Cryptosporidium parvum*, microsporidios e *Isospora belli* son de interés. La enfermedad celíaca se diferenciará por los marcadores serológicos y los hallazgos de la biopsia de yeyuno. Para descartar un linfoma intestinal, además de varias biopsias de yeyuno se realizará tránsito intestinal con bario, el cual puede mostrar en el esprue tropical dilatación de asas delgadas y engrosamieno de los pliegues intestinales con enlentecimiento del contraste.

TRATAMIENTO

Ante una diarrea aguda se requerirá la administración de sales de rehidratación oral, y en ocasiones, hasta de administración intravenosa de líquidos y electrólitos. La vitamina B_{12} se administrará precozmente por vía intramuscular y el ácido fólico por vía oral. El tratamiento precoz con folato puede producir una remisión de la anemia megaloblástica. El hierro se asociará si hay anemia ferropénica. El tratamiento precoz de ácido fólico permitirá una pronta recuperación, con retorno al apetito, ganancia de peso y resolución de las alteraciones histológicas intestinales, cuando se trata de una corta evolución; pero cuando es larga, se administrará asociado a la vitamina B_{12} a elevadas dosis, para resolver con dicha combinación las severas alteraciones de la mucosa intestinal. Se requiere de antibióticos de amplio espectro (tetraciclinas o sulfonamidas no absorbibles) por su efecto antimicrobiano para erradicar los bacilos coliformes en el ET. La combinación de ácido fólico, vitamina B_{12} y tetraciclina, usualmente resulta en una completa curación, aunque la duración del tratamiento hasta 6 meses puede ser necesaria. En estos pacientes la dieta debe ser hipercalórica.

Enteropatía perdedora de proteínas

La pérdida excesiva de proteínas del plasma por el tubo gastrointestinal determina la enteropatía perdedora de proteínas (EPP), la cual es considerada un síndrome más que una enfermedad, pues incluye a muchas entidades clínicas bien definidas, intestinales y extraintestinales. Puede ser una enfermedad autolimitada y transitoria o secundaria a una afección gastrointestinal crónica y severa. Se han descrito más de 80 enfermedades capaces de producir EPP. Esta pérdida puede ocurrir en cualquier segmento, ya bien sea alto, medio o bajo, y en dependencia de su intensidad condicionará el grado de pérdida de proteínas e hipoproteinemia.

PATOGENIA

Los cálculos relacionados con el catabolismo de albúmina plasmática indican una degradación diaria entre 6 y 10 %, del cual el 10 % ocurre en el intestino. En muchas afecciones, como expresamos inicialmente, la EPP constituye el suceso principal de la enfermedad, en otras ocasiones, es secundario al proceso patológico. Los mecanismos que conducen a ella son:

- Obstrucción linfática.
- Alteración de la permeabilidad vascular.
- Lesiones inflamatorias de la pared gastrointestinal.

La obstrucción de los linfáticos puede ser de naturaleza congénita o adquirida y determinar la salida de la linfa a la luz intestinal, es un mecanismo que determina severa afectación en el paciente; la linfangiectasia intestinal primaria o secundaria es su principal exponente.

La alteración de la permeabilidad vascular es debida a la liberación de mediadores vasculares, que provocará el paso de fluidos intravasculares a los tejidos y/o a la luz intestinal, como sucede en algunas alergias, la gastroenteritis eosinofílica y la mastocitosis.

La pérdida proteica por lesiones inflamatorias de la pared se caracteriza por un acúmulo de líquido en el intersticio hístico, y su posterior paso a la luz intestinal a través de las uniones celulares epiteliales, y ocurre en la mayoría de los casos como consecuencia de la severidad del daño intestinal, como acontece en la enfermedad celíaca e intolerancia a proteínas alimentarias, enfermedades inflamatorias del intestino y estados de inmunodeficiencias.

En el cuadro 120.18 se expone la clasificación y principales causas de EPP.

Linfangiectasia intestinal congénita

Es también conocida como enfermedad de Waldmann y se caracteriza por un sustrato anatómico con displasia linfática de extensión variable cuya repercusión fisiopatológica produce EPP. Es una afección primaria de los linfáticos intestinales, y puede asociarse con anormalidades del sistema linfático de otros órganos. El éstasis de los linfáticos puede ser difuso en todo lo largo del intestino o relacionado a un área específica del yeyuno o íleon. La afección usualmente incluye la mucosa, submucosa y subserosa. Es poco frecuente, ocurre en ambos sexos sin predominio entre ellos y se presenta a partir del primer año de vida. La incidencia familiar ha sido reportada, y también una elevada incidencia con el síndrome de Noonan, el síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber y el síndrome de Turner.

PATOGENIA

La causa es desconocida. Se observan los vasos linfáticos displásicos, pues terminan en un fondo ciego, sin comunicación con la circulación linfática general. La linfa aumentará progresivamente la presión en el sitio bloqueado y después en sentido retrógrado en relación con la extensión y el grado de displasia.

Cuando el bloqueo ocurre al nivel de la mucosa intestinal, la dilatación linfática es más intensa, provocando una alteración morfológica evidente, representada por edema intraepitelial, edema de la lámina propia, dilatación centrovellositaria y/o pericripta. Todas las vellosidades pueden estar afectadas por la dilatación o no, pero normalmente la mucosa está conservada. Aunque el aspecto histológico de linfangiectasia intestinal congénita no es patognomónico, las grandes dilataciones centrovellositarias sin infiltrado inflamatorio son compatibles con su diagnóstico.

CUADRO CLÍNICO

Es variable y se puede desarrollar a cualquier edad, con diarrea crónica, distensión abdominal y vómitos. La diarrea puede ser moderada a intensa asociada a anasarca. La esteatorrea es frecuente. El edema periférico es lo más característico; puede existir el antecedente de linfedema de miembros inferiores o superiores, simétrico o asimétrico, desde el nacimiento, que puede preceder a las manifestaciones clínicas. En ocasiones, en el curso de los primeros meses de vida se va desarrollando una distensión abdominal acompañada de diarrea crónica esteatorreica o no, de moderada intensidad y edemas que se inician por los miembros inferiores. Puede existir severa hipoplasia del esmalte dental, hipoesplenismo e hipoplasia tímica.

La ascitis y el derrame pleural o pericárdico son menos comunes. La ascitis puede ser debida a la hipoalbuminemia, o puede ser quilosa debido a anormalidades de los linfáticos en áreas extraintestinales. La tetania ha sido reportada en algunos casos, pero no es usual.

La presencia de infecciones repetidas puede ocurrir en relación con la deficiencia inmunológica, al igual que sensibilización a proteínas alimentarias asociada a deficiencia de IgA.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

La hipoproteinemia y la hipoalbuminemia con reducción de las gammaglobulinas en la electroforesis de proteínas, con α y ß normales. La albúmina marcada indicará la pérdida de proteínas en grado variable. La presencia de linfopenia (<1 500 mm^3) con depresión de la inmunidad celular y humoral y anergia cutánea son hallazgos usuales. Puede existir anemia hipocrómica ligera y el colesterol es normal. Las pruebas indicativas de malabsorción de grasas pueden estar alteradas.

El estudio radiológico del intestino delgado solo mostrará como signos de interés la existencia de edema en los pliegues de la mucosa, unido a dilatación de asas y floculación de bario, elementos que se pueden observar en estados de malabsorción intestinal de cualquier causa. La tomografía axial computarizada puede demostrar la estructura mesentérica anormal, la cual puede aparecer hiperdensa con un infiltrado de aspecto nodular y aumento del espesor de la pared intestinal.

Cuadro 120.18. Enfermedades gastrointestinales asociadas a enteropatía perdedora de proteínas

Por alteraciones de los linfáticos intestinales:

Linfangiectasia intestinal:
- Primaria: Familiar.
  Esporádica.
  Asociada a alteración genética: Síndrome de Turner.
  Síndrome de Noonan.
  Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber.
- Secundaria: Enfermedades cardíacas: Pericarditis constrictiva.
  Cardiopatías congénitas (defectos del atrio septal).
  Cardiomiopatías.
  Enfermedad cardíaca metabólica (mixedema).
  Insuficiencia cardíaca congestiva.
  Síndromes posquirúrgicos: Técnica de Fontán.
  Técnica de Glenn.
  Técnica de Mustard.
- Obstrucción linfática: Infecciones (tuberculosis, peritonitis).
  Neoplasias.
  Fibrosis retroperitoneal de la enteritis regional.
  Radiación.

Por alteraciones de la permeabilidad vascular:

- Enfermedad de Menetrier.
- Mastocitosis.
- Síndrome carcinoide.
- Enfermedades venooclusiva.
- Angiomas y hemangiomas.
- Malrotación intestinal.

Por alteraciones inflamatorias de la mucosa gastrointestinal:

- Esófago y estómago: Esofagitis por reflujo severa.
  Extensas quemaduras por cáusticos.
  Gastritis erosivas.
  Múltiples úlceras gástricas.
  Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Intestino delgado: Enfermedad celíaca.
  Enfermedad inflamatoria intestinal.
  Alergia a las proteínas de la leche de vaca.
  Enterocolitis inducida por la leche de soya.
  Enterocolitis necrotizante.
  Enteritis posradiación.
  Linfomas.
  Gastroenteritis eosinofílica.
  Yeyunoileítis ulcerativa.
  Infecciones por bacterias, virus o parásitos.
  Síndromes de inmunodeficiencia.
  Enteropatía autoinmune.
  Colagenosis.
  Púrpura de Schonlein-Henoch.
  Lupus eritematoso diseminado.
  Sobrecrecimiento bacteriano.
  Pseudoobstrucción intestinal crónica.
  Enterocolitis pseudomembranosa.
- Colon: Colitis ulcerativa.
  Colitis pseudomembranosa.
  Poliposis múltiple.
  Colitis granulomatosa.
  Colitis posradiación.
  Enfermedad de Hirschsprung.

La biopsia per-oral de yeyuno revelará las alteraciones morfológicas ya descritas que confirman el diagnóstico, en particular las grandes dilataciones centrovellositarias, con la característica de la arquitectura de las vellosidades intactas. En ocasiones, la biopsia puede resultar normal, y esto obliga a repetirla siempre al nivel o por debajo del ángulo de Treitz.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se orientará en presencia de edema, principalmente asimétrico, y las manifestaciones digestivas, con la confirmación del aumento de la pérdida de proteína intestinal por la prueba de albúmina marcada y el aspecto histológico de la mucosa intestinal.

El aclaramiento de la concentración fecal de α_1 antitripsina ha sido desarrollado con éxito y se ha generalizado su uso para confirmar la EPP. Los valores normales pueden ser de 3 a 4 mg/g de heces secas. Las heces ácidas pueden dar un falso resultado, sin embargo, la presencia de sangre no produce alteraciones significativas.

El diagnóstico diferencial se realizará con aquellas enfermedades que cursan con pérdida de proteínas y eventualmente con dilatación linfática de las vellosidades, como la fibrosis retroperitoneal, los tumores retroperitoneales, pericarditis constrictiva y la ileomesenteritis específica e inespecífica. También ante pérdida proteica intestinal sin dilatación linfática como las enfermedades ulcerosas del tubo digestivo, enfermedad de Whipple y adenomas vellosos del colon.

Se debe considerar la nefrosis en el diagnóstico diferencial ante la presencia de proteinuria y niveles normales o bajos de colesterol. Es de interés recordar que la linfangiectasia intestinal puede coexistir con distintos síndromes, como el síndrome de Turner.

TRATAMIENTO

Debe estar dirigido hacia 2 objetivos: reducir la hiperpresión linfática y reponer las pérdidas proteicas. La reducción de la hiperpresión se consigue mediante medidas dietéticas con restricción de grasas o su sustitución por triglicéridos de cadena media (TCM). En los lactantes, se recomiendan leches desgrasadas con TCM. Las calorías deben ser administradas a expensas de carbohidratos y de proteínas de buena calidad. Otras medidas son la reposición de albúmina de acuerdo a su deficiencia.

En aquellas afecciones en que la causa secundaria tiene un tratamiento médico o quirúrgico, la terapia específica de la enfermedad causal, como resulta en la enfermedad celíaca, las enfermedades inflamatorias del intestino o la corrección de las técnicas quirúrgicas, como la de Fontan, permitirán alcanzar la regresión de la dilatación linfática.

PRONÓSTICO

En la linfangiectasia primaria la respuesta al tratamiento dietético es en general satisfactoria. La dieta escasa en lípidos de cadena larga es necesaria para coadyuvar en la resolución del cuadro clínico, sin embargo, en ocasiones, el linfedema periférico puede persistir de forma crónica o hasta permanente. Ya se hizo referencia cuando se trata de una enteropatía perdedora de proteínas de causa secundaria, donde el diagnóstico de la causa y el tratamiento apropiado permitirán alcanzar la recuperación en la infancia, con el consiguiente crecimiento y desarrollo adecuado.

Alergia a las proteínas de la leche de vaca

La leche de vaca contiene más de 40 proteínas, pudiendo todas actuar como antígenos en el humano; son los primeros antígenos no homólogos con los que el niño entra en contacto. Los alergenos principales son la betaglobulina, caseínas, alfalactoalbúmina y seroalbúmina. La betaglobulina no existe en la especie humana, y es dicha proteína la responsable del mayor número de sensibilizaciones producidas por la leche de vaca (>80 %). Es considerada el alimento más alergénico en unión del huevo y el pescado.

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es causada por una reacción mediada por IgE o inmediata. La APLV ser refiere a la reproducción de reacciones adversas por la ingestión de leche atribuible a una hipersensiblidad inmunológica a sus proteínas responsable de sus cuadros clínicos. Es un proceso agudo, con síntomas digestivos y extraintestinales, pudiendo incluso causar una severa reacción anafiláctica (choque anafiláctico).

La intolerancia a las proteínas de la leche de vaca es producida por otro mecanismo. Se refiere a una reacción adversa reproducible a la ingestión de leche, pero no es de naturaleza inmunológica, pues la reacción no es mediada por IgE, en las que no se puede establecer el mecanismo patogénico de las reacciones clínicas. Esta puede ser resultado de distintas causas.

Hoy día se reporta una incidencia del 2 al 5 % de alergia a las proteínas mediada por IgE en la edad infantil y en la no mediada por IgE en alrededor del 4,4 % en el primer año de la vida, disminuyendo paulatinamente en los años posteriores. La APLV disminuye con la edad, por lo que se ha sugerido que la inmadurez puede jugar un papel en su patogenia.

PATOGENIA

Hay controversia en los mecanismos de producción. Se han establecido factores predisponentes y desencadenantes. La predisposición genética, la edad de introducción de la leche de vaca, su capacidad alergénica

y su frecuencia de consumo son los factores predisponentes para la enfermedad. La edad de introducción del alimento es la de mayor influencia para determinar la APLV, pues en ello influyen el aumento de la permeabilidad intestinal y la insuficiencia funcional de la barrera mucosa, los cuales son elementos presentes en los primeros meses de la vida, que permiten que las proteínas extrañas actúen como potentes antígenos. Entre los factores desencadenantes están la malnutrición y las infecciones gastrointestinales, que alteran la tolerancia inmunológica, que unidos a los factores ambientales favorecen la aparición de la enfermedad.

Para que la alergia a las proteínas de la leche de vaca ocurra, es necesario el paso del antígeno a través de la mucosa intestinal, prosiguiendo después a la circulación sanguínea, para producir una respuesta patológica sistémica en el huésped susceptible de desarrollar las reacciones de hipersensibilidad mediada por IgE. En condiciones normales, las proteínas de la leche de vaca no son absorbidas intactas, en cantidades significativas, en virtud de la existencia de una barrera de permeabilidad intestinal. Esta barrera está compuesta por factores de la luz intestinal, como:

- La acidez gástrica.
- Las enzimas proteolíticas.
- La presencia de IgA secretora.
- El moco.
- El peristaltismo intestinal.

Además, por los factores de la propia mucosa intestinal, como las enzimas lisosomales y la firme unión de las células epiteliales adyacentes que impiden la entrada de las macromoléculas intactas por la mucosa intestinal.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas son variadas (Cuadro 120.19). Los niños pueden ser atendidos por gastroenterólogos o alergólogos, en dependencia a las diferentes formas clínicas de expresión. En general, se acepta un predominio de los síntomas digestivos y dermatológicos sobre los respiratorios. El antecedente familiar de APLV en padres y hermanos puede estar presente y es de valor diagnóstico. En la mayoría de los niños, la sintomatología ocurre durante los 6 primeros meses de vida, aunque la aparición predomina en los 3 primeros. La aparición más tardía puede presentarse entre los 6 y 18 meses, pero no es lo usual.

El cuadro clínico comienza con la introducción de la lactancia artificial, generalmente después de un período variable de lactancia materna. En ocasiones, los síntomas se inician después de un corto período de lactancia mixta. La aparición es precoz, puede suceder tras la primera toma de leche de vaca, incluso en la primera hora.

Cuadro 120.19. Alergia a las proteínas a la leche de vaca. Patrones clínicos

Tipo de reacción	Inmediata antes de 1h	Intermedia 1-3h (<24h)	Tardía <24h
Volumen de leche	<20 cc	<120 cc	<120 cc
Piel	Urticaria Angioedema	- - -	Eccema
Intestinal	Vómitos	Vómitos y/o diarrea	Diarrea
Respiratorio	Rinitis/ Disnea	- - -	+ / -

Hill et al. J. Pediatr 1986; 109: 270-276

Las manifestaciones dermatológicas son las más frecuentes, agudas, representadas por eritema generalizado, urticaria con angioedema o sin él y eccema, todas de variada intensidad. La localización inicial es peribucal, y posteriormente se puede generalizar como síntoma único o asociado a otras manifestaciones no cutáneas. La dermatitis atópica o eccema infantil es cuando las manifestaciones cutáneas están relacionadas a cuadros de hipersensibilidad mediada por IgE desencadenada por diversos alimentos, entre ellos la leche de vaca.

Las manifestaciones gastrointestinales pueden presentarse de forma aguda con vómitos y diarrea, semejante al cuadro clínico de una gastroenteritis aguda o posterior a su aparición como un síndrome posgastroenteritis; y de forma subaguda a crónica, representada por una enteropatía por sensibilidad a las proteínas de la leche de vaca o de una colitis inducida por ella. La sintomatología clínica puede presentarse aislada o asociada a manifestaciones dermatológicas o respiratorias. Dichos síntomas son expresión de alergia mediada por IgE. El rechazo a la ingestión de la toma de leche de vaca es una manifestación precoz de la APLV. La enteropatía a la leche de vaca fue descrita en 1965 por *Kuitunen,* bajo el nombre de síndrome de malabsorción con intolerancia a la leche de vaca y presenta lesión de la mucosa del intestino delgado. Los síntomas fundamentales son diarreas crónicas, vómitos y trastornos nutricionales, con poca ganancia de peso y falla en el crecimiento. La colitis fue descrita por *Gryboski* en 1967, se caracteriza por heces con sangre y mucus; a veces hay fiebre, anemia y pérdida de peso. El examen rectosigmoidoscópico muestra signos

de proctitis o colitis. Estas manifestaciones clínicas y endoscópicas desaparecen luego de la eliminación en la dieta de la leche, alcanzando una total normalización de la mucosa del colon.

En el lactante, la presencia de cólicos abdominales puede ser una manifestación clínica digestiva, la cual puede presentarse aisladamente o asociada al cuadro clásico gastrointestinal, que desaparece tras la supresión en la dieta de la leche de vaca., con una respuesta rápida y mantenida. Igualmente, puede acontecer con el estreñimiento crónico como otra posible expresión de APLV, con similar respuesta a la referida eliminación del alimento en la dieta y recaída consecutiva a su reintroducción

Las esofagitis, gastritis y gastroenterocolitis eosinofílica pueden aparecer a cualquier edad, y se relacionan con un trastorno atópico en la mitad de los casos. Los síntomas clínicos están en dependencia de la afectación, es decir, vómitos, disfagia, anorexia, diarrea recurrente o crónica y hemorragia digestiva, entre los más sobresalientes, con una respuesta inmediata a la dieta de exclusión.

Las manifestaciones respiratorias consisten en rinitis o rinoconjuntivitis, sibilancias, estridor, y habitualmente se presentan acompañadas de otras manifestaciones sistémicas.

La anafilaxia se presenta como expresión de un cuadro grave, y es más frecuente en el lactante. Puede producirse edema de la glotis, urticaria, angioedema facial y hasta choque anafiláctico, con disminución progresiva de la tensión arterial, y cambios generalizados con compromiso de más de un órgano. Cuando el cuadro clínico es generalizado, predomina la sintomatología cutánea, acompañada de vómitos, dolor abdominal agudo o dificultad respiratoria (Cuadro 120.20).

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

El hemograma puede mostrar una anemia con eosinofilia y la determinación de grasas en heces en caso de esteatorrea resultaría positiva.

Los estudios inmunológicos consistirían en la determinación sérica total de IgE, que no es específica para el diagnóstico, aunque sí resultará de ayuda para diferenciar entre sujetos atópicos y no atópicos. La elevación de la IgE circulante, específica para la leche de vaca, es de utilidad; con valores igual o superior a 3kU/L, cuyo resultado se correlacionará con las pruebas cutáneas, lo que reviste importancia diagnóstica, en especial ante el riesgo de anafilaxia, en el caso que las pruebas cutáneas estén contraindicadas. Además, los estudios de transferencia de linfocitos y de inhibición de la migración de leucocitos son de interés, pero son costosos y complejos, y solo se indicarán en determinados pacientes.

La biopsia de yeyuno será realizada cuando existan manifestaciones clínicas de enteropatía o malabsorción intestinal por sensibilidad a las proteínas de la leche de vaca y permitirá evidenciar lesiones en la mucosa, las cuales son generalmente de aparición precoz tras la ingestión de leche de vaca. Las alteraciones histológicas serán similares a las descritas en la enfermedad celíaca, aunque generalmente más leves. Es característica la atrofia de las vellosidades en parche e irregular, con una mucosa de menor espesor, las criptas son más cortas, con infiltrado de linfocitos intraepiteliales y la actividad mitótica más evidente.

La rectosigmoidoscopia o colonoscopia debe ser indicada en los casos de colitis. Se apreciará inflamación de la mucosa del colon distal, sigmoide y recto, asociada a hiperplasia nodular linfoide o no.

DIAGNÓSTICO

La historia clínica y las pruebas de provocación son los elementos sobre los cuales se basa el diagnóstico. No existe ninguna prueba de laboratorio que permita establecer este diagnóstico. Los criterios establecidos por *Goldman* de retirada de las proteínas de la leche de vaca y la recaída tras su reintroducción, aún mantienen vigencia.

Cuadro 120.20. Manifestaciones clínicas

Digestivas	**Cutáneas**	**Respiratorias**	**Generales**
Vómitos y diarreas	Eritema	Rinitis	- *Shock* anafiláctico
Cólicos abdominales	Urticaria	Estridor	Anemia
Enteropatía	Eccema	Tos espasmódica	Irritabilidad
Síndrome malabsorción	Angioedema	Asma	Alteración del sueño
Enterocolitis alérgica			
Enterorragia			
Esofagitis y gastritis			
Reflujo gastroesofágico			
Constipación			

El diagnóstico diferencial se argumentará según las manifestaciones clínicas en otras afecciones que cursan con malabsorción o colitis crónica, pero esto está supeditado al efecto de la ingestión de la leche de vaca, la aparición de síntomas y la reintroducción y retirada de la leche, y en ocasiones, de otros alimentos relacionados con la dieta.

TRATAMIENTO

La eliminación en la dieta de las proteínas de leche de vaca será estricta y constituye la única conducta terapéutica eficaz. Si el niño está recibiendo lactancia materna, esta se debe mantener hasta los 6 meses de edad, pero la madre debe suprimir la ingestión de lácteos, derivados y hasta otros alimentos relacionados con la hipersensibilidad mediada por IgE.

La prevención de esta afección es de importancia en la infancia. El antecedente familiar de atopia y otros antecedentes familiares resultan de interés. Ya nos hemos referido al valor de la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de nacido, y si es posible continuarla hasta después del año de edad. Esto es fundamental para evitar la aparición temprana de las manifestaciones alérgicas en los lactantes que presentan factores de riesgo, al evitar la exposición a los alergenos de la leche de vaca y la consiguiente absorción de macromoléculas junto a la disminución de las posibilidades de adquirir infecciones intestinales que actúen como factores desencadenantes del cuadro clínico digestivo.

La incorporación de nuevos alimentos se debe retrasar hasta los 6 meses de edad, y cuando se inicie la ablactación deben evitarse alimentos de alto poder alergénico (huevo, pescado, legumbres) hasta después del año de edad. La yema de huevo no debe ser introducida nunca antes de esta edad. En el lactante, cada alimento nuevo debe ser introducido solo y en pequeñas cantidades inicialmente, con aumento progresivo hasta alcanzar la cantidad adecuada. Los alimentos con bajo poder alergénico son el arroz, zanahoria, papa y calabaza; entre las carnes, el pollo y el carnero, y entre las frutas, en nuestro país: fruta bomba, mamey y chirimoya, y en otras latitudes se aconseja la manzana y la pera.

La necesidad de sustitución de la leche y sus derivados obliga a un alimento alternativo de dicha fuente proteica. Estos son las llamadas fórmulas de sustitución.

Las fórmulas de soya son usadas de elección por muchos para el tratamiento de la APLV, pero se discute su uso en niños menores de 6 meses de edad y ante una enteropatía o malabsorción intestinal, por ser una proteína heteróloga con alto potencial antigénico, aunque se afirma que esto ocurre solo en el 6 % de los niños alérgicos a alimentos. Los preparados a base de soya no contienen lactosa, y están enriquecidos en zinc, pues la proteína de soya contiene 1,5 % de ácido fítico, los cuales se unen al zinc y forman fitatos, que lo hacen inutilizable e impiden también la absorción de hierro. Además, son ricos en manganeso que puede producir toxicidad sobre el sistema nervioso central. Los preparados para lactantes proporcionan cantidades importantes de hierro y fitoestrógenos. Estas fórmulas son seguras, baratas y de sabor más aceptable que las fórmulas de proteínas de hidrolizados lácteos, aunque aún está en discusión su uso priorizado durante los primeros 6 meses de edad.

Las fórmulas a base de proteínas de leche de vaca extensamente hidrolizadas son derivados lácteos que han resultado hipoalergénicos, pues han sido sometidos a un elevado grado de hidrólisis, alcanzando sus péptidos bajo peso molecular (inferiores a 5 000 daltons), y en general, no producen reacciones de hipersensibilidad. Estas pueden contener seroproteínas, caseína o ambas, y no se han reportado diferencias en la evolución clínica. Son recomendadas para la APLV, por su seguridad y eficacia, aunque son más costosas que las fórmulas de soya.

Hay fórmulas parcialmente hidrolizadas que no deben ser utilizadas en los lactantes con APLV, pues un porcentaje de sus proteínas está intacto, lo que puede representar un riesgo por su poder antigénico. Existen también fórmulas a base de hidrolizados de proteína de soya y de colágeno de cerdo, cuyo sabor es más agradable y de un precio menor.

Las fórmulas elementales a base de aminoácidos sintéticos son aquellas que su fuente proteica nitrogenada está compuesta por mezcla de aminoácidos esenciales y no esenciales, con un perfil similar a la leche materna, con grasa vegetal, sin lactosa y suplementado con oligoelementos y vitaminas. Estas fórmulas no producen ninguna reacción adversa en la APLV mediada por IgE y en la intolerancia a la leche de vaca no mediada por IgE, pero resultan costosas en relación con las fórmulas proteicas hidrolizadas.

PRONÓSTICO

La evolución es generalmente favorable, en cuanto a la tolerancia clínica en la mayoría de los casos después del año de nacido, pues va aumentando progresivamente, con una remisión aproximada del 50 % al año de edad, 75 % a los 2 años y es del 90 % la respuesta clínica satisfactoria a los 3 años de edad en los niños afectados. Es necesario realizar pruebas de provocación para comprobar la adquisición de tolerancia entre los 12 y 24 meses para evitar dietas innecesarias y sobretratamientos. Aunque pueden persistir positivas las pruebas cutáneas, y en ocasiones, la IgE específica disminuye en sus valores, pero no se vuelve normal.

Es un indicador de mal pronóstico arribar a los 5 años de edad sin lograr tolerancia a la leche y sus derivados, unido a la presencia de elevada sensibilización a la caseína y otras sensibilizaciones concomitantes.

Alergia alimentaria gastrointestinal

La alergia alimentaria gastrointestinal puede ser definida como la manifestación de síndromes clínicos posterior a la ingestión de determinados alimentos, donde el mecanismo de base es una reacción inmunológica mediada por el aparato gastrointestinal. Estos síntomas suelen estar acompañados por manifestaciones extraintestinales como la piel y el aparato respiratorio conjuntamente con reacciones mediadas por la IgE; las alergias gastrointestinales también incluyen reacciones mediadas por las células T y otras reacciones aún indefinidas.

Se calcula que las reacciones a los alimentos provocadas por mecanismos alérgicos aparecen en el 0,3 al 0,7 % de los individuos, aunque en la lactancia puede elevarse en 8 %. La alergia a muchos alimentos remite en 1 a 2 años.

Alergia alimentaria o hipersensibilidad se conoce como la reacción anormal o excesiva a aquellos alimentos ingeridos que generalmente son específicos, mediada por el sistema inmunológico, provocando en el individuo manifestaciones clínicas características.

La intolerancia alimentaria es una reacción no mediada inmunológicamente, ocasionada por múltiples razones, ya sea una deficiencia enzimática primaria o secundaria (ejemplo: la lactosa), por la presencia de toxina y microorganismos patógenos, o por reacciones propias de cada individuo a sustancias químicas.

Los alimentos más comunes como alergenos son: la leche de vaca, el pescado, mariscos, huevo, soya, trigo y algunas semillas oleaginosas como el maní y las nueces.

Se ha demostrado que ciertas sustancias químicas en los alimentos son capaces de provocar reacciones alérgicas en el niño, como son: los salicilatos en varias frutas y vegetales, aminas en el chocolate, queso y vino rojo, así como el glutamato monosódico. Los niños pueden también reaccionar ante colorantes, preservantes, nitratos, antioxidantes y propionatos. En el cuadro 120.21 se expresan los productos que con mayor frecuencia producen las alergias alimentarias. Hay que considerar que los síntomas pueden aparecer súbitamente, en pocos minutos o en las primeras 24h (inmediatas), y a veces, muchos días después (tardíos).

PATOGENIA

El desarrollo de la enfermedad alérgica depende de múltiples factores. En el caso de la IgA secretora, esta limita la absorción intestinal de las macromoléculas intactas. Las reacciones mediadas por la IgE se caracterizan por un comienzo rápido y se manifiestan por el angioedema de los labios, boca, úvula o glotis, urticaria generalizada, asma y en ocasiones *shock*. Ante estas condiciones, y con la participación de otros factores, como se expresan en la figura 120.2 pueden predisponer o desencadenar la reacción alérgica a determinados alimentos.

Los factores predisponentes o facilitadores, son aquellos que permiten que en el contacto del individuo con el alergeno, sea más agresiva y mayor la reacción alérgica. Las infecciones, la ausencia de la IgA secretora en un estado de malnutrición, debilita la pared intestinal permitiendo el paso de macromoléculas a través de la mucosa. Si sumado a esto existe el antecedente familiar genéticamente determinado, en un individuo con una marcada expresividad alérgica ya sea en la piel, vías respiratorias y/o digestivas, que pudiera también tener alguna otra enfermedad crónica de base, es extremadamente susceptible de manifestar una respuesta alérgica seria.

Cuadro 120.21. Alimentos más frecuentes en la alergia gastrointestinal

Productos	Antígenos	Aparición de los síntomas
Leche de vaca (caseínas)	ß -lactoglobulina α-lactoalbúmina	Inmediata y tardía
Soya (proteínas)	- Inhibidor de la tripsina de soya - Lecitina de soya	Inmediata y tardía
Huevo (proteínas)	- Ovoalbumina - Ovomucoide	Inmediata, principalmente
Cereales (trigo, centeno)		Inmediata y tardía
Oleaginosas		Inmediata
Pescado, mariscos		Inmediata
Carnes de res y cerdo		Inmediata
Cítricos		Inmediata

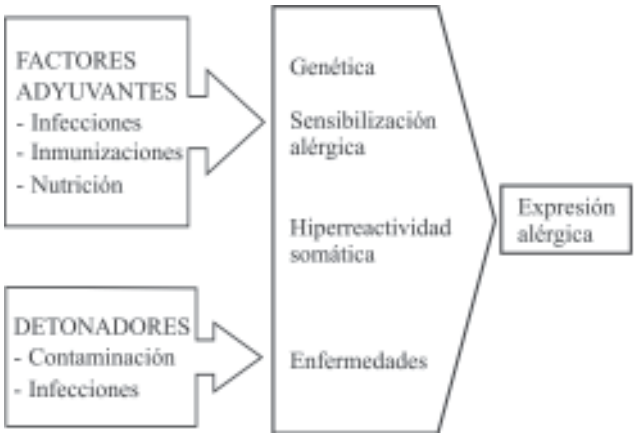


Fig. 120.2. Factores predisponentes en la alergia alimentaria

Las vellosidades intestinales también contienen células que pueden mediar directamente la respuesta inmune, como los linfocitos, eosinófilos y mastocitos.

Los antígenos de la leche de vaca provocan una reacción de hipersensibilidad en el intestino, así como una inflamación sistémica. Como resultado al incremento de la permeabilidad del intestino se favorece la absorción y presentación de nuevos antígenos al sistema inmaduro del niño, lo que provoca un círculo vicioso de alergia alimentaria. Un clásico ejemplo lo demuestra la exposición a la leche de vaca en niños susceptibles (Fig.120.3).

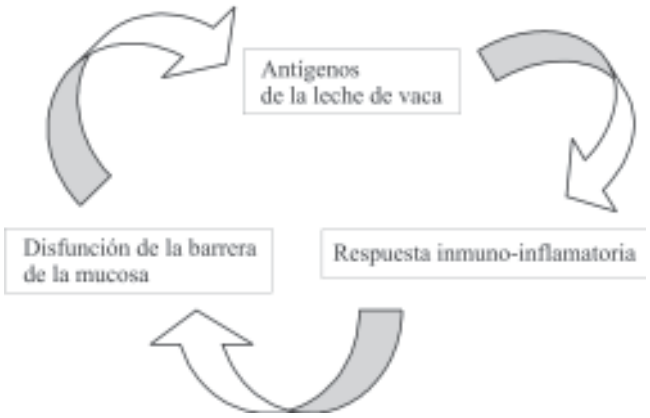


Fig. 120.3. Patogenia de la alergia a las proteínas de la leche de vaca

CUADRO CLÍNICO

Clínicamente, las distintas reacciones asociadas a diferentes tipos de alimentos pueden ser inmediatas, tardías, incluso combinadas. Su intensidad puede ser desde leve hasta poner en peligro la vida del paciente. La edad del paciente, las características del alergeno ingerido y la calidad del sistema inmune influyen en estos tipos de reacciones.

Las reacciones pueden localizarse en órganos específicos (esofagitis, enteropatía del intestino delgado o colitis) o manifestarse inespecíficamente. La proteína de la leche de vaca desde hace mucho se conoce como productor de reacciones alérgicas exclusivas en niños, cuando en el mundo se incrementa la incidencia de alergia alimentaria múltiple.

Habitualmente, en los niños pequeños (lactantes) los síntomas GI son los más frecuentes. Los cólicos, vómitos, diarreas, sangre en las deposiciones, náusea, pérdida del apetito, malabsorción y, en casos extremos, hasta una enteropatía perdedora de proteínas. El retardo del crecimiento se manifiesta con frecuencia.

En ocasiones, el diagnóstico puede estar errado y se atribuye el cuadro a "cólicos del lactante" o reflujo gastroesofágico, porque en ocasiones, no se visualiza la sangre en las deposiciones. En el estudio histológico del recto se pueden comprobar cambios inflamatorios de la mucosa con marcado infiltrado eosinofílico característico de las proctocolitis alérgicas.

En los niños mayores, suelen aparecer otros síntomas extraintestinales como eczemas, urticaria y otras atopias.

Los síntomas respiratorios no son realmente muy frecuentes, la rinorrea, la coriza, y las sibilancias. Sin embargo, el pediatra lo considera casi siempre en el interrogatorio como síntomas asociados para considerar el diagnóstico de alergia alimentaria.

Las manifestaciones sistémicas, como el edema angioneurótico y la anafilaxia, pueden presentarse a cualquier edad.

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) desaparece a partir del año de edad. Algunos no mejoran, pero la mayoría de ese subgrupo, tolera la leche de vaca a partir de los 2 años, y un pequeño número puede perdurar para toda la vida. Por regla, estos pacientes no son intolerantes a la lactosa. Si esto ocurriera, se debería a cambios inflamatorios difusos de la mucosa y debieran desaparecer una vez sea tratada la lesión. Prácticamente del 8 al 10 % de los niños menores de 6 años de edad tienen alguna reacción adversa a algún alimento.

DIAGNÓSTICO

El primer criterio para el diagnóstico se basa en la prueba de provocación-eliminación, con un tiempo

de duración de varios días entre la eliminación y la introducción del alimento. El paciente reactivo presentará diferentes manifestaciones clínicas. Se intentará periódicamente para su confirmación, excepto en los casos de sensibilidad anafiláctica La desaparición de los síntomas al retirar el alimento de la dieta se considera como una respuesta clínica favorable y de valor diagnóstico. Se considera al segundo criterio y definitivo la respuesta del paciente al someterlo a un reto con el alimento sospechoso, con la reaparición de los síntomas y cambios en la mucosa intestinal.

El diagnóstico de alergia alimentaria es fácil cuando la reacción aparece poco después de la ingesta del alimento no acostumbrado, sin embargo, este diagnóstico puede ser difícil y confuso si la reacción ocurre varias horas después y mezclado con alimentos habituales. En estos casos se utilizan pruebas diagnósticas muy variadas.

Métodos diagnósticos: los métodos de laboratorio útiles para contribuir al diagnóstico de una respuesta inmediata implican las pruebas cutáneas. Es la prueba más común. Son específicas y con resultados inmediatos. Más efectiva resulta el arañazo o pinchazo que la punción intradérmica. Aunque es raro, se debe tener en cuenta una posible reacción de anafilaxis o angioedema severo.

Prueba radioalergoadsorbente (RAST siglas en inglés) es útil para la detección de anticuerpos IgE frente a determinados alimentos como la clara de huevo, el bacalao, el maní, frutos secos, entre otros.

Pruebas de inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA). Ambas son útiles para la demostración de IgE y otros anticuerpos. Pueden llevarse a cabo en pacientes con dermatitis atópica severa y dermografismo.

Reto alimentario. Esta prueba es considerada la "regla de oro" para el diagnóstico de la alergia alimentaria., en el que durante varios intentos se somete al paciente a adición y supresión de los productos sospechados como alergenos.

Biopsia de yeyuno. Se indica en pacientes con síntomas gastrointestinales definidos, en la cual se encontrarán eosinófilos en la mucosa intestinal, infiltración celular y modificaciones de las vellosidades intestinales habitualmente en parches. Es útil para el diagnóstico, después de la exclusión del alimento y después de su reintroducción (reto). También con la biopsia de recto se hallarán los cambios inflamatorios de la mucosa y la presencia de eosinófilos que se consideran característicos en los casos de proctitis alérgica.

Otros procedimientos no específicos de reacciones alérgicas pueden ser indicadores sugerentes de alergia alimentaria como: la sangre oculta en heces, el conteo absoluto de eosinófilos, la prueba de permeabilidad a proteínas intactas con administración de cromoglicato sódico y la presencia de IgE y células T supresoras (CD8+) en sangre del cordón del niño.

TRATAMIENTO

La clave en el cuidado de las alergias alimentarias, se basa en la combinación de la eliminación y reto de los alimentos en la dieta, con el propósito de definir un régimen dietético individual.

En las alergias a las proteínas de la leche de vaca se afectan del 2 al 3 % de los lactantes alimentados con fórmulas a base de leche de vaca. Los síntomas se presentan entre 5 min y 20h después de su ingestión. En la mayoría de los casos, estos desaparecen o se reducen notablemente al llegar a los 3 años de edad, aunque pueden persistir para toda la vida. Por lo tanto, el tratamiento de elección es la eliminación total y absoluta de los antígenos de la leche de vaca de la dieta del niño.

La parte más difícil resulta la vigilancia, por parte de los padres, de cuál o cuáles son los alimentos causantes y los síntomas que los acompañan para la posterior evaluación por parte del médico.

El tratamiento específico de una alergia alimentaria, luego que se demuestre definitivamente el o los productos responsables en cuestión, es eliminarlos totalmente de la dieta. Cuando los productos incriminados no son habituales en la dieta es fácil su eliminación y sustitución. No ocurre así en el caso de la leche y el trigo, tan comunes en la mesa de todos. Sin embargo, este o estos productos deben ser reevaluados de forma sistemática, como es el caso de la leche de vaca en los lactantes. La evaluación periódica y comprobación es importante, pues en muchos casos, los niños superan las alergias.

Los alimentos deben ser reintroducidos cada 1 ó 2 años. En otros casos, se pueden ofrecer pequeñas cantidades de alimentos, los cuales pueden ser bien tolerados si la sensibilidad no es muy marcada.

Cuando aún persisten las manifestaciones se debe descartar un incumplimiento de las indicaciones médicas o sensibilidad a otros productos no detectados.

En pacientes bien seleccionados se ha utilizado como prueba el cromoglicato de sodio o un antihistamínico oral.

La prevención es la conducta inicial que se debe considerar en aquel niño que antes de nacer ya se recogían antecedentes familiares de alergia a los alimentos. Se mantiene en discusión las limitaciones alimentarias desde el período de gestación en aquellas madres alérgicas, hasta la suspensión de la lactancia materna.

La leche materna tiene una serie de ventajas inmejorables sobre las fórmulas lácteas artificiales, como es la presencia de anticuerpos que protegen y regulan el crecimiento del niño. Tiene un efecto preventivo comparado con la leche de vaca.

Es prescripción dietética inadecuada limitarse a suministrar concretamente una lista con aquellos alimentos altamente alergénicos. Se debe orientar también cómo sustituir, desde el punto de vista nutritivo, los alimentos eliminados de la dieta. La prescripción debe encaminarse hacia una aplicación práctica con relación al paladar y el costo. Debemos recurrir a la asesoría de un dietista y confeccionar un menú óptimo desde el punto de vista nutritivo y agradable al paladar.

La alergia alimentaria está lidereada por la alergia a las proteínas de las leches de origen animal en el niño lactante. Desde hace años, se está trabajando en la búsqueda de fórmulas adecuadas que logren sustituir este producto en la dieta. Sin embargo, muchas de ellas no son fácilmente toleradas (Cuadro 120.22).

Cuadro 120.22. Manifestaciones clínicas de las alergias alimentarias

• Sistémicas	• Respiratorias
- Angioedema	- Tos
- Anafilaxia	- Sibilancias
	- Rinorrea
	- Otitis media severa
• Dermatológicas	- Edemas pulmonares
- Urticaria	
- Eczema	• Otros
• Gastrointestinal	- Artralgias
- Vómitos	- Migrañas
- Sangramiento rectal	- Epilepsia*
- Diarreas	- Artritis
	- Enuresis*
	- Síndrome tensión–fatiga*

* Sugerencias aún no comprobadas.

La introducción de los probióticos es una novedosa alternativa propuesta recientemente. Estos productos tienen efectos fisiológicos específicos en el huésped alérgico. Contienen ingredientes vivos activos en los alimentos que favorecen a la salud y la flora intestinal.

Estudios experimentales sugieren que la terapia con probiótocos como los lactobacilos y los *Bifidobacterium lactis* entre otros, provocan un balance en las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, beneficiando la flora intestinal, disminuyendo la permeabilidad del intestino y por ende, la absorción de antígenos (Fig. 120.4).

Las fórmulas con hidrolizados de proteínas (FHP) son recomendadas por la Sociedad Europea de Alergia Pediátrica e Inmunológica Clínica para aquellos niños alérgicos a la proteína de la leche de vaca. El tamaño de la partícula de la proteína en esta fórmula es lo suficientemente pequeña para ser tolerada por los niños, aunque no por todos. La soya, fórmulas parcialmente hidrolizadas u otras leches de origen animal no son recomendadas. En estos casos, se recomienda la fórmula a base de aminoácidos (Cuadro 120.23).

En estudios realizados por *De Boissieu* y otros autores, se demostró la eficacia de esta fórmula en aquellos niños que eran también alérgicos a las fórmulas con hidrolizados de proteínas con desaparición o al menos mejoría de los síntomas y una ganancia de peso evidente.

En aquellos casos que toleran la soya es muy importante seleccionar una fórmula que aporte las necesidades nutricionales del niño.

La introducción de los alimentos sólidos a la dieta del lactante a partir de los 6 meses, exige de una guía para la orientación a los padres:

- Introducir alimentos cuando el niño esté saludable.
- Comenzar por un solo alimento y en pequeñas cantidades.
- Incrementar la cantidad al doble hasta llegar a la cantidad requerida según su edad.
- Suspender el alimento si aparece alguna reacción.
- Esperar 3 días hasta que cesen las manifestaciones antes de introducir un nuevo alimento.
- Continuar con los habitualmente tolerados.
- Comenzar con alimentos poco alergizantes: arroz, papa, zanahoria, pollo, ovejo, calabaza, manzana, pera.
- Ofrecer el alimento en varias formas.

La intolerancia alimentaria es muy frecuente en la edad pediátrica. La APLV es quizás la más común de todas en producir sangramiento rectal en el niño pequeño.

Muchos niños con APLV responden bien cuando son alimentados con fórmulas a base de soya. Desafortunadamente, recurren los síntomas del 30 al 50 % de los casos.

Se recomiendan entonces las fórmulas con hidrolizados de caseína para aquellos niños intolerantes a las proteínas de la leche de vaca o de la soya. Generalmente, la respuesta ocurre a partir de las 72h.

Suele ocurrir que una minoría tampoco responde al tratamiento con las FHP. Desafortunadamente, se ha comprobado que puede haber intolerancia a estos hidrolizados. Reacciones anafilácticas se han descrito con los hidrolizados de caseína.

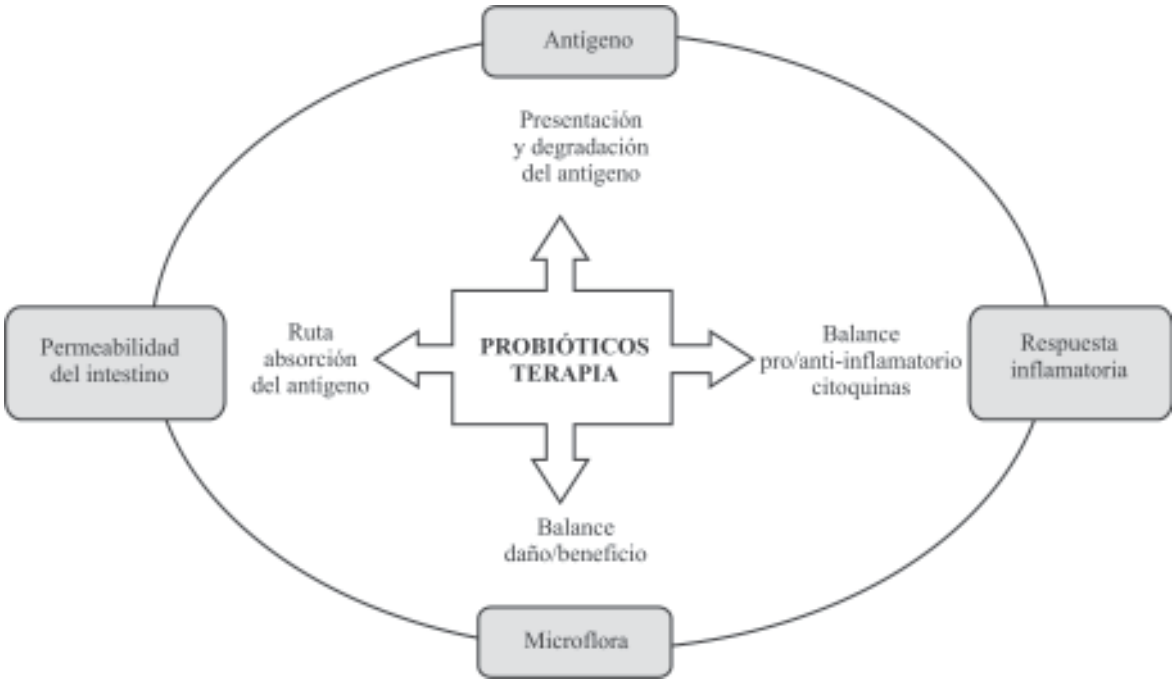


Fig. 120.4. Efectos potenciales de la terapia con probióticos en el huésped alérgico

Cuadro 120.23. Sustitutos lácteos para lactantes alérgicos

Fórmula/leche	Reacción cruzada en niños con APLV	Comentario
Otras leches de mamíferos	>95 %	No recomendados en la nutrición de lactantes.
Soya	40-50 %	Suplementada con calcio.
Fórmulas hidrolizados de proteínas	5-10 %	A base de caseína o suero.
Aminoácidos	<1 %	Costosos y mal sabor.

La intolerancia a grandes fragmentos peptídicos parece ser el mecanismo que hace persistir la intolerancia.

En estas circunstancias, debe utilizarse una fórmula elemental. Esta dieta elemental contiene aminoácidos como elementos básicos en lugar de las proteínas enteras En estos casos, el uso de fórmulas a base de aminoácidos (FAA) parece ser apropiado.

El uso de este producto ha previsto la necesidad de aplicar la alimentación parenteral como última opción en niños alérgicos a las proteínas de la leche de vaca.

Se recomienda que en niños con alergia alimentaria múltiple deban mantenerse los sustitutos de la leche hasta la edad de 18 a 24 meses de edad como mínimo, período durante el cual se pueden ir incorporando los alimentos sólidos.

CONCLUSIONES

El diagnóstico correcto de la alergia alimentaria es vital. El desarrollo de la alergia puede comenzar desde el embarazo, la lactancia o en la etapa de ablactación.

Para garantizar los aportes nutricionales adecuados se hace necesario seleccionar correctamente el sustituto de la leche y garantizar una dieta sostenida.

La eliminación absoluta del alimento en cuestión es la definitiva solución del problema.

El resultado de estudios con probióticos sugiere que pudieran ser útiles en el tratamiento de la alergia alimentaria, estabilizando la permeabilidad del intestino y así mejorar la absorción y reacción a los alergenos.

Trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios

La presencia de una eosinofilia tisular que puede comprometer diferentes capas de la pared gastrointestinal era considerada como gastroenteritis eosinofílica. Hoy, el desarrollo de la clínica gastroenterológica unida a los métodos endoscópicos y la biopsia digestiva, han ampliado su diagnóstico y el criterio de lo que antes era considerado una rara enfermedad va quedando atrás, aunque no se dispone de información estadística definida.

Esta afección fue descrita por *Kaisser* en 1937, cuando la causa de la eosinofilia tisular permanecía desconocida. Es sabido que múltiples afecciones pueden, de manera secundaria, producir una eosinofilia, como las alergias alimentarias, hipersensibilidad medicamentosa, parasitosis, infecciones, enfermedad celíaca, vasculitis y procesos proliferativos (enfermedad de Hodgkin, carcinomatosis y enfermedad mieloproliferativa). Cuando la causa de la eosinofilia no puede ser demostrada se plantea que es primaria. Varias razones apoyan su base alérgica. Es una afección que ha aumentado su prevalencia en los países industrializados del llamado primer mundo.

Los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios (TGIEP) evolucionan de forma crónica e intermitente, aunque la historia natural de estas afecciones son aún desconocidas; se presentan a cualquier edad y en todas las razas, con un predominio en varones (3/2), con una elevada incidencia cuando existe una historia personal o familiar de alergia, y cuando hay un antecedente directo familiar de TGIEP.

PATOGENIA

No se ha determinado un mecanismo patológico definitivo. Se han argumentado mecanismos inflamatorios como las interleucina 3, 4, 5, el factor estimulador de colonias de granulocitos, entre otros, unido a factores que apoyan la base alérgica. Los factores alérgicos encontrados son por alimentos y neumoalergenos. Los mecanismos alérgicos alimentarios son mediados por IgE y se han incrementado mecanismos de hipersensibilidad tardía mediados por linfocitos T (CD4) en una reacción de tipo T (linfocito dependiente), que son mecanismos no mediados por IgE. Otro aspecto de interés es la participación de la eotaxina (producida por células epiteliales) en la localización de eosinófilos en la lámina propia.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas están en relación con el sitio afectado. Se clasifican en 3 tipos, que se muestran en el cuadro 120.24.

La esofagitis eosinofílica primaria es también llamada alérgica o idiopática. Se caracteriza por una inflamación crónica del esófago con infiltrado marcado del espesor del esófago por eosinófilos y con ausencia de esofagitis por reflujo. Es exclusiva de la infancia, y la edad promedio de presentación es los 10 años de edad., a predominio del sexo masculino. Entre los síntomas clínicos se presenta disfagia a los sólidos e impactación alimentaria. En el niño más pequeño hay náuseas, vómitos, pirosis, dolor torácico, rechazo al alimento, dolor abdominal y retraso del crecimiento. No hay alteración de la motilidad esofágica.

Cuadro 120.24. Trastornos eosinofilicos primarios

Esofagitis eosinofílica primaria
• Atópica
• No atópica
• Familiar
Gastroenteritis eosinofílica primaria (Subtipos: mucosa, muscular y serosa)
• Atópica
• No atópica
• Familiar
Colitis eosinofílica familiar
• Atópica
• No atópica

Tomado de P. Vilar y J. Martín. En Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, 2004.

El examen endoscópico muestra la mucosa del esófago normal o diferentes lesiones como erosiones longitudinales, pérdida del patrón vascular, granularidad, estenosis focal o más extensa, y fragilidad al contacto con el equipo. Es muy frecuente el aspecto denominado de esófago corrugado, por la presencia de anillos transversales consecutivos que recuerdan el aspecto de la tráquea, y que no son más que contracciones intermitentes de la musculatura circular esofágica. En la biopsia de la mucosa de esófago inicialmente no hay eosinófilos, su presencia es patológica, a diferencia de otras zonas del aparato gastrointestinal en que puede ser normal. Estos se localizan en el tercio superior y medio al nivel del epitelio peripapilar y lámina propia. Es necesario diferenciarla de la esofagitis por reflujo que cursa con aumento de eosinófilos en las capas más superficiales del epitelio, la cual es de localización distal, sin alcanzar 20 eosinófilos por campo de gran aumento.

La gastritis y gastroenteritis eosinofílica primaria es también conocida como gastroenteropatía alérgica, con predominio del infiltrado a eosinófilos en estómago e intestino, aunque puede presentarse también aisladamente, y en ocasiones, hay afectación del esófago y/o del colon. La mitad de los pacientes tienen antecedente de alergia o intolerancia, y la cuarta parte, no presenta eosinófilos en sangre periférica.

Se han descrito 3 subtipos o formas clínicas de presentación específicas relacionadas con los hallazgos anatomopatológicos. El subtipo de afectación de mucosa es el más frecuente, .el comportamiento es similar a otras formas de enfermedad inflamatoria intestinal, con predominio de diarreas, cólicos, náuseas posprandiales, vómitos y dolor periumbilical. La infiltración más extensa por eosinófilos en la mucosa intestinal puede producir malabsorción, con pérdida de peso, anemia y enteropatía perdedora de proteínas. Es una expresión clínica más severa del subtipo de mucosa. En la etapa preadolescente se ha precisado notable retardo pondoestatural.

Si la afectación predomina en la capa muscular, la manifestación clínica más frecuente es la obstrucción intestinal, con náuseas, vómitos, dolor y distensión abdominal. En este subtipo muscular, hay infiltración de la muscularis mucosae y se puede producir una pseudoestenosis hipertrófica del píloro. Es el subtipo muscular el que puede presentar la eosinofilia periférica más elevada; y cuando corresponde el sitio afectado con la capa serosa, hay distensión abdominal y se produce ascitis eosinofílica y edemas periféricos localizados en las extremidades y región periorbitaria asociados a hipoproteinemia. Este subtipo es el menos frecuente.

La colitis eosinofílica se caracteriza por la presencia de enterorragia, aunque la asociación a diarrea es el síntoma clásico, que puede asociarse a dolor abdominal. Predomina la presentación en el lactante, en las 2 primeras semanas de vida (como promedio 2 meses) en niños alimentados con leche materna. No está establecido el mecanismo inmunológico que la produce, se argumenta puede estar relacionada con un proceso mediado por linfocitos T. El cuadro clínico de enterorragia o diarrea con sangre cursa con buen estado general, aunque, a veces, hay anemia leve relacionada con la rectorragia. Hay eosinofilia en heces y periférica que orientan el diagnóstico. La exploración por rectoscopia o colonoscopia muestra pérdida del patrón vascular, zonas de eritema, dispuesta en forma de parche e hiperplasia nodular. Estas alteraciones se localizan habitualmente en la ampolla rectal, pero se puede encontrar en todo el colon. La biopsia dirigida de mucosa presenta su estructura conservada. Hay agregados focales de eosinófilos en la lámina propia, en las criptas al nivel del epitelio de la mucosa y en la muscularis mucosae. Los síntomas clínicos habitualmente remiten entre el primer y tercer mes de vida, aunque se presenta también en el adolescente.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

La eosinofilia periférica está presente en el 50 % de los pacientes, el IgE puede estar aumentado. La búsqueda de eosinófilos fecales orienta el diagnóstico de la forma mucosa gastroentérica primaria. La biopsia de mucosa del sitio afectado del aparato gastrointestinal obtenida casi siempre por endoscopia dirigida, debe ser múltiple para resultar diagnóstica al evidenciar la eosinofilia tisular (>20 eosinófilos por campo de gran aumento). Los hallazgos descritos por la endoscopia de las distintas formas clínicas de localización y, en especial, en los subtipos de la gastroenteritis eosinofílica primaria, orientan el diagnóstico y la necesidad de realizar la biopsia. Los subtipos muscular y serosos de la gastroenteritis eosinofílica primaria que no se pueden demostrar, en ocasiones, con la biopsia peroral de mucosa, pues el infiltrado no es superficial, requieren de muestras de biopsia más profundas.

DIAGNÓSTICO

Estará determinado por los 4 criterios siguientes:

- Síntomas gastrointestinales en relación con el segmento digestivo dañado, que en muchas ocasiones se asocia a antecedentes alérgicos.
- Infiltrado a eosinófilos en una o más zonas del aparato gastrointestinal.
- Ausencia de otra causa de eosinofilia tisular.
- Aumento de IgE y/o historia familiar de TGIEP.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es de gran importancia tener en consideración otras causas de eosinofilia periférica y de infiltración tisular, que es indispensable descartar para el diagnóstico de TGIEP que se enumera a continuación:

- El síndrome hipereosinofílico como trastorno multisistémico puede afectar también el intestino y confundirse con un TGIEP. En este síndrome hay eosinofilia sanguínea persistente, asociada con infiltración de la médula ósea y otros tejidos por parte de eosinófilos relativamente maduros.
- Parasitismo intestinal es causa conocida de eosinofilia periférica y síntomas gastrointestinales, en especial con diarreas, dolor abdominal y en ocasiones, anemia asociada. El diagnóstico es orientado por la historia clínica, las condiciones ambientales e higienicosanitarias y la presencia de parasitismo en heces o aspirado duodenal. Entre las causas más frecuentes de parasitosis en la infancia en los países subdesarrollados hallamos la ascaridiasis, ancylostomiasis, necatoriasis, strongyloidiasis, toxocariasis, trichuriasis, entre otros.
- Alergia a las proteínas de la leche de vaca se presenta después de la introducción de este alimento en la dieta. En la mayoría de los lactantes hay una enteropatía con cierto grado de atrofia, pero la mucosa no presenta eosinofilia. La supresión de la leche de vaca en la dieta elimina la sintomatología clínica.

- Enfermedad celíaca se caracteriza por una marcada celularidad en la lámina propia y los eosinófilos son uno de sus componentes. La atrofia subtotal de las vellosidades puede hallarse en algunos pacientes con TGIEP, pero la asociación con la profundidad de las criptas y el aumento de los linfocitos intraepiteliales presentes en la enfermedad celíaca permiten diferenciarla.
- Enfermedades inflamatorias intestinales. Se observan en la mucosa numerosos eosinófilos. El resto de los elementos histológicos permiten diferenciar la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, aunque las manifestaciones clínicas y en ocasiones, hasta los hallazgos radiológicos presentan aspectos similares.
- Pólipos inflamatorios fibroides son lesiones benignas que se originan en la submucosa. Aparecen como pólipos o nódulos. No se precisan antecedentes de alergia ni eosinofilia periférica.
- Periarteritis nodosa presenta eosinofilia periférica y síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, además hay masas nodulares en estómago e intestino delgado que pueden ser precisadas por radiología o endoscopia cuando se localizan en el estómago.

TRATAMIENTO

Se fundamenta en las dietas de exclusión y los medicamentos antialérgicos y antiinflamatorios. Las dietas son la terapia de elección cuando se ha determinado que algún alimento influye en el cuadro clínico, aunque los resultados son variables. En ausencia de respuesta satisfactoria se han usado las dietas elementales, con un resultado más favorable, aunque su cumplimiento no resulta fácil por parte de los niños mayores. Esto permitirá la reintroducción de los alimentos específicos en la forma explicada acerca la alergia a las proteínas de la leche de vaca.

El uso de corticoides sistémicos (1 a 2 mg/kg de peso corporal/día) es indicado para la remisión del cuadro clínico y cuando no se consigue respuesta con la dieta de exclusión, la que se debe alcanzar en pocas semanas, aunque habitualmente se produce recaída al suprimirlo. El tratamiento con corticoides en estos pacientes es necesario prolongarlo. Los corticoides tópicos se han usado para evitar los efectos secundarios de los sistémicos. El cromoglicato sódico (50 a 200 mg/4 veces al día) se utiliza en pacientes con IgE elevada. La remisión se induce asociado a corticoides, y se continúa el cromoglicato sódico como mantenimiento.

La budenosida y el propionato de fluticasona también han demostrado ser útiles. En esta afección hay buen resultado con el inhibidor del receptor D4 de los cisteinil leucotrienos al producir un adecuado efecto antiinflamatorio similar a los esteroides. Los medicamentos referidos alcanzan una buena respuesta, por lo que en muchas ocasiones solo se requiere un ciclo corto (7 a 10 días).

PRONÓSTICO

Es una enfermedad de curso crónico e intermitente. A largo plazo la esofagitis eosinofílica primaria puede provocar un trastorno de mal funcionamiento y estenosis de segmento largo que puede requerir dilataciones en el adulto. La colitis eosinofílica del lactante responde adecuadamente a la dieta de supresión con una aceptable evolución posterior. La terapia antialérgica y antiinflamatoria es decisiva por sus efectos beneficiosos para alcanzar una buena tolerancia de los TGIEP.

Deficiencia primaria en inmunoglobulinas

Las inmunodeficiencias en niños pueden ser clasificadas como primarias o secundarias. La inmunodeficiencia primaria puede ser debida a una variedad de defectos heredados para el desarrollo y función de variados componentes del sistema inmune del huésped. Los trastornos congénitos que cursan a menudo con enfermedad intestinal son la inmunodeficiencia combinada grave, la agammaglobulinemia, el síndrome de Wiskott-Aldrich, la inmunodeficiencia variable común y la enfermedad granulomatosa crónica. Las manifestaciones gastrointestinales de la inmunodeficiencia primaria son clasificadas según el tipo predominante de inmunodeficiencia en humoral, celular o ambos. Las inmunodeficiencias secundarias son resultado de varias enfermedades o tratamientos y son mucho más comunes.

La superficie de la mucosa del aparato gastrointestinal normalmente representa una extensa y eficiente barrera de protección del medio interno del huésped, previniendo la penetración de organismos patógenos y noxas potenciales que actúan como antígenos de procedencia luminal y toxinas. Un importante componente de la defensa mucosal del huésped es la superficie epitelial del intestino (GALT, sigla en inglés) en estrecha relación con la presencia de anticuerpos intestinales; el más importante es la IgA secretora. Una deficiencia en la secreción intestinal de anticuerpo puede afectar la función de la barrera mucosal, lo que resulta en un aumento de antígenos macromoleculares, los cuales pueden contribuir en la patogenia de enfermedades intestinales y sistémicas. La interacción de anticuerpos intestinales con antígenos, enterotoxinas o bacterias, puede impedir la unión a la membrana de células epiteliales, inhibiendo el efecto de los antígenos o la penetración de patógenos. La formación de inmunocomplejos en la superficie de la mucosa del intestino delgado puede facilitar y proteger este mecanismo u otros no inmunológicos de defensa del huésped.

Entre los llamados síndromes con predominio de defectos de anticuerpos hay dos tipos de deficiencia en inmunoglobulinas que con mayor frecuencia pueden ser responsables de una diarrea crónica con malabsorción. Ellas son: la deficiencia selectiva en IgA y la hipogammaglobulinemia común variable.

Deficiencia selectiva en IgA

Es definida por un rango de IgA inferior a 0,5 mg/L. Se reporta una prevalencia de 1/500, puede cursar con atrofia de las vellosidades intestinales o sin ella. Las manifestaciones digestivas se asocian en el 10 al 15 % de pacientes (Cuadro 120.25), pues la mayoría son sintomáticos. Esta deficiencia puede también asociarse a infecciones recidivantes del aparato respiratorio alto o bronconeumopatías. La presencia de asociación con afecciones autoinmunes como tiroiditis, hepatitis autoinmunes, artritis y lupus eritematoso ha sido descrita.

Cuadro 120.25. Enfermedades gastrointestinales que se asocian a deficiencia de IgA

- Giardiasis (puede ser recurrente).
- Hiperplasia linfoide nodular.
- Enfermedad celíaca.
- Enteritis inespecíficas.
- Sobrecrecimiento bacteriano.
- Deficiencia de disacaridasas.
- Alergia alimentaria.
- Enfermedad de Crohn.
- Colitis ulcerosa.
- Gastritis atrófica y anemia perniciosa.

La deficiencia en la producción de IgA se considera que en la mayoría de los casos es debida a una falla en el proceso de maduración de las células B. En otros pacientes se ha demostrado que las células T supresoras inhiben la producción de IgA o bien es por la presencia de anticuerpos circulantes a consecuencia de una reacción postransfusional. En la mayoría de los pacientes la IgA sérica y secretora están bajas, con una inmunidad celular normal, pudiéndose hallar un aumento compensatorio de otras inmunoglobulinas, aunque a veces puede haber una deficiencia en las subclases de IgG asociada a enfermedades gastrointestinales en muchos de los casos.

La deficiencia selectiva en IgA con atrofia de las vellosidades intestinales se caracteriza por un cuadro clínico típico de enfermedad celíaca o de colonización bacteriana del intestino delgado o por giardiosis severa. La atrofia de las vellosidades es total y en la lámina propia hay disminución de plasmocitos de IgA que puede ser precisado por inmunoflurescencia; en ocasiones, hay aumento de plasmocitos de IgM. En estos pacientes, una dieta sin gluten puede resultar eficaz, pues puede asociarse a enfermedad celíaca.

La deficiencia selectiva sin atrofia total de las vellosidades se caracteriza por una diarrea crónica con manifestaciones carenciales de malabsorción intestinal. Es frecuente la asociación a giardiasis o sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado. El examen radiológico de tránsito intestinal muestra un aspecto nodular difuso relacionado con hiperplasia linfoide nodular. El examen histológico de la mucosa de yeyuno obtenida por biopsia muestra las vellosidades intestinales normales o, en ocasiones, atrofia parcial sin alteraciones en las criptas ni en los enterocitos, con presencia de nódulos linfoides en el corion.

El tratamiento para estas formas de deficiencia es sintomático. Se aconseja el uso de probióticos que actúen como agentes bioterapéuticos en relación con la presencia de sobrecrecimiento bacteriano o de derivados imidazólicos para el parasitismo intestinal por giardiasis, pues no hay un tratamiento específico para ambas formas clínicas de deficiencia selectiva de IgA.

Hipogammaglobulinemia común variable

Es definida cuando la hipogammaglobulinemia es inferior a 6 g/L y la IgG es inferior a 3g/L. Se acompaña de manifestaciones digestivas en el 30 al 60 % de casos (Cuadro 120.26). La prevalencia es de 1/10 000. El mecanismo de la diarrea es complejo, está relacionado con parasitismo a *Giardia lamblia*, sobrecrecimiento bacteriano crónico del intestino delgado o enteropatía exudativa perdedora de proteínas. Hay presencia de atrofia de las vellosidades intestinales y deficiencia secundaria de disacaridasas, en especial de lactasa. Puede cursar, al igual que la deficiencia selectiva de IgA, con atrofia total de las vellosidades o sin ella.

Cuadro 120.26. Enfermedades intestinales asociadas con hipogammaglobulinemia común variable

- Infecciones intestinales (bacterianas y virales).
- Giardiasis (puede ser recurrente).
- Enteritis o colitis inespecíficas.
- Hiperplasia nodular linfoide.
- Sobrecrecimiento bacteriano.
- Enfermedad celíaca.
- Colitis ulcerosa.
- Gastritis atrófica y anemia perniciosa.

La hipogammaglobulinemia común variable con atrofia total de las vellosidades se caracteriza por una malabsorción severa, asociado con sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado y/o giardiasis. La biopsia de yeyuno muestra atrofia total de las vellosidades intestinales, raramente presenta nódulos linfoides en la lámina propia, con rarefacción de los plasmocitos. No hay beneficio al establecer una dieta sin gluten. El pronóstico es desfavorable.

La hipogammaglobulinemia común variable sin atrofia total de las vellosidades cursa con diarrea crónica asociada con manifestaciones clínicas de malabsorción. Son frecuentes las infecciones recidivantes broncopulmonares severas. Se asocia a alteraciones, como gastritis crónica atrófica entre 30 y 50 % de los casos. Puede existir hiperplasia linfoide nodular en el intestino delgado, y en otras ocasiones, en el estómago o el colon. La afectación intestinal incluye infecciones bacterianas por *Campylobacter, Salmonella o Shigella* entre otras. En otros casos, existe colitis ulcerosa. También presentan riesgo de padecer litiasis biliar o insuficiencia pancreática exocrina, enfermedades autoinmunes y amiloidosis. El tratamiento consiste en la administración parenteral regular de gammaglobulina.

Hipogammaglobulinemia transitoria del lactante

Una disminución fisiológica y transitoria de las inmunoglobulinas séricas puede ocurrir entre los 3 y 6 meses de edad, relacionada con trastornos maternos o de la capacidad del niño en la maduración en la síntesis de las inmunoglobulinas. En los niños prematuros, la cantidad de inmunoglobulinas adquirida transplacentaria es más baja, lo que determina que la concentración de inmuglobulinas séricas en el suero sea menor. En el niño menor de 3 años de edad se pueden hallar niveles séricos bajos de IgG.

Cuando el recién nacido comienza a responder a los estímulos antigénicos, la síntesis de inmunoglobulinas está representada en primer lugar por la IgM, seguida por la IgG, y mucho más tarde por la IgA. La hipogammaglobulinemia transitoria es primariamente una deficiencia de IgG sérica. En los niños, este trastorno es infrecuente, se puede presentar con diarrea crónica y malabsorción, pero normalmente se recupera espontáneamente entre 1 y 2 años de edad.

Aunque el número de células B sean normales, un trastorno en la función de las células T auxiliadoras puede explicar la deficiencia transitoria de inmunoglobulinas séricas. En estos niños, puede hallarse una enteritis inespecífica en la biopsia de yeyuno. Es frecuente la malabsorción de lactosa, la giardiasis, el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, pudiéndose aislar, en ocasiones, infección por *Clostridium difficile*, por lo que el tratamiento con *Sacharomyces boulardii* como agente bioterapéutico resulta beneficioso.

Defectos selectivos congénitos de malabsorción

Existen causas de malabsorción intestinal que están relacionadas con defectos congénitos del metabolismo, las cuales no son frecuentes, pero que hay que tener en cuenta ante un paciente con este síndrome. Se ha clasificado de la siguiente manera:

Trastornos pancreáticos:
- Enfermedad fibroquística del páncreas.
- Síndrome de Schwachman Diamond.
- Pancreatitis hereditaria.
- Deficiencia proteolítica y lipolítica del páncreas exocrino.
- Deficiencia congénita de lipasa pancreática.
- Síndrome de Johanson-Blizzard.
- Deficiencia de enteroquinasa (duodenal).
- Deficiencia aislada de amilasa.
- Deficiencia de tripsinógeno.

Trastornos hepáticos y biliares:

(Esteatorrea ligada a colestasis severa)
- Colestasis intrahepática.
- Atresia de vías biliares extrahepática.
- Quiste del colédoco.

De causa intestinal:

Asociados a inmunodeficiencias:
- Panhipogammaglobulinemia congénita ligada al sexo (Bruton).
- Hipogammaglobulinemia.
- Deficiencia aislada de IgA.
- Inmunodeficiencia aislada (tipo suizo).

Alteraciones de la mucosa intestinal:
- Enfermedad celíaca.
- Enfermedad granulomatosa crónica intestinal.
- Enteropatía familiar.

Alteraciones estructurales gastrointestinales:
- Síndrome de asa ciega congénito.
- Síndrome de intestino corto congénito.

Trastornos específicos en la absorción:
- Abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig).
- Intolerancia congénita a disacáridos:
  - Lactosa: Intolerancia familiar a la lactosa.
- Intolerancia congénita a la lactosa.
- Intolerancia a la lactosa de inicio tardío.
  - Sacarosa-isomaltosa.
  - Intolerancia a la trehalosa.
- Intolerancia congénita a monosacáridos:
  - Intolerancia a la glucosa-galactosa.
  - Intolerancia hereditaria a la fructosa.
- Defectos en la absorción de aminoácidos:
  - Cistinuria.
  - Triptófano (enfermedad de Hartnup).

- Metionina.
- Síndrome del pañal azul (triptófano)
- Lisina.
- Síndrome de Lowe.

- Malabsorción de vitamina B_{12}:
  - Anemia perniciosa juvenil.
  - Deficiencia de transcobalamina II.
  - Deficiencia de absorción selectiva de vitamina B_{12} al nivel de íleon *(Inmerslund).*
- Malabsorción congénita de ácido fólico.
- Diarrea con pérdida de cloro (clorhidorrea congénita).
- Acrodermatitis enteropática o malabsorción primaria de zinc
- Raquitismo vitamina D dependiente.
- Hipomagnesemia congénita.
- Síndrome de Menkes.

Trastornos del transporte linfático:

- Linfangiectasia intestinal.

Trastornos pancreáticos

Fibrosis quística del páncreas: es una enfermedad sistémica que afectas todas las glándulas exocrinas del organismo, que está descrita en el capítulo 123.

Síndrome de Schwachman-Diamond: se trata de una insuficiencia pancreática asociada a disfunción de la médula ósea, neutropenia y retardo del crecimiento. Se describen formas familiares que pueden presentar disostosis metafisaria, enanismo, persistencia de hemoglobina fetal, también se ha asociado a trombocitopenia, eccema, diabetes mellitus y enfermedad de Hirschspung.

Las manifestaciones clínicas son producidas por la insuficiencia pancreática que produce esteatorrea grave; hay ausencia o disminución importante de lipasa, amilasa y tripsina en heces. La biopsia intestinal muestra vellosidades romas y cortas con cambios inflamatorios en la mucosa del intestino delgado o biopsia normal. En el tejido exocrino pancreático hay hipoplasia de los acinos y sustitución por tejido graso. La neutropenia reportada trae como resultado infecciones recidivantes. El diagnóstico se realiza por la presencia de neutropenia combinada a esteatorrea e insuficiencia pancreática. A veces, disostosis metafisaria, trombocitopenia, anemia, enanismo. Está determinado genéticamente por un alelo recesivo autosómico con efecto pleiotrópico (que afecta diferentes sistemas orgánicos).

Pancreatitis hereditaria: se trata de una entidad que se trasmite con herencia autosómica dominante con penetración del 80 % del gen y expresividad variable. En 1996 se identificó el gen de la pancreatitis hereditaria en el cromosoma 7 definiéndose una mutación puntual con el resultado de un cambio de arginina por histidina en la posición 117 (R117H).

En su etiopatogenia se plantea que hay dilatación local de conductos pancreáticos con hipertrofia del esfínter de Oddi; existe secreción pancreática anormalmente viscosa o una reducción de la actividad fijadora de la tripsina sérica. Las manifestaciones clínicas incluyen inicio a los 5 a 10 años o durante la lactancia, asociado dolor abdominal con vómitos que pueden exacerbarse por comidas pesadas, alcohol, estrés, hay manifestaciones de insuficiencia pancreática con signos clínicos de malabsorción o sin ellos y amilasa sérica elevada. Dentro de las complicaciones descritas se reportan: diabetes mellitus, calcificaciones pancreáticas, trombosis de la vena porta, hemorragia gastrointestinal, carcinoma pancreático.

Deficiencia proteolítica y lipolítica del páncreas exocrino: presentan deficiencia selectiva de tripsina, quimiotripsina, carboxipeptidasa y lipasa pancreática. La amilasa es normal. Entre las manifestaciones clínicas se describen el retardo grave del crecimiento, retraso mental, anemia crónica, edemas por hipoproteinemia, puede asociarse a ano imperforado. Los electrólitos en el sudor son normales.

Deficiencia congénita de lipasa pancreática: es una rara enfermedad que se hereda de forma posiblemente autosómica recesiva. Es un síndrome grave con deficiencia congénita de lipasa pancreática en jugo duodenal. También es escasa la producción de tripsina y amilasa. Las manifestaciones clínicas son heces esteatorreicas que manchan los pañales en forma de aceite. No hay retardo del crecimiento ni distensión abdominal. El tratamiento se basa en dieta pobre en grasas con suplementos de enzimas pancreáticas.

Síndrome de Johanson-Blizzard: este síndrome incluye: aplasia congénita de las alas nasales, sordera, hipotiroidismo, enanismo, retardo mental, malabsorción, a veces ausencia de dentición permanente, ano imperforado, malformaciones urogenitales e insuficiencia pancreática sobre todo al tripsinógeno. En la autopsia puede verse ausencia de tejido pancreático con sustitución por tejido graso. El tipo de herencia es autonómica recesiva, aunque se han descrito casos esporádicos y se describió cariotipo XXY en un paciente.

Deficiencia de enteroquinasa: el primer caso fue descrito por *Hadorn y colaboradores* en 1969. El tipo de herencia es autosómica recesiva. Presenta ausencia completa de la actividad proteolítica del páncreas, ya que la enteroquinasa es un activador esencial de los tripsinógenos pancreáticos (la enteroquinasa se excreta en la mucosa duodenal).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son diarreas graves, malolientes y voluminosas, retardo del crecimiento, hipoproteinemia severa que se manifiesta

clínicamente por edemas, hay ausencia de actividad trípsica en el jugo pancreático y la amilasa y lipasas son normales. El tratamiento es por sustitución con medicamentos que contienen enzimas pancreáticas.

Deficiencia aislada de amilasa.: es extraordinariamente raro. El diagnóstico se hace generalmente después del primer año de vida. Las manifestaciones clínicas incluyen diarreas espumosas con heces ácidas después de la ingestión de almidón. El diagnóstico se basa en que no hay aumento de la glicemia después de la administración de 50 g de almidón, ausencia de amilasa en secreciones pancreáticas, no hay esteatorrea ni retardo del crecimiento. El tratamiento se basa en eliminar almidones de la dieta.

Deficiencia de tripsinógeno: el tripsinógeno secretado por el páncreas es activado por la enteroquinasa para formar enzimas proteolíticas pancreáticas activas. Hasta 1972 se habían descrito 3 casos de esta entidad cuya patogenia se basa en que hay una deficiencia de enzimas proteolíticas pancreáticas, por lo que se produce edemas por hipoproteinemia. Los síntomas son: diarrea, anemia, vómitos y retardo del crecimiento. El diagnóstico se basa en ausencia de enzimas proteolíticas en la secreción pancreática estimulada que aparecen tras la adición de tripsina.

Trastornos hepáticos y biliares: los ácidos biliares intervienen en la emulsificación de los triglicéridos de cadena larga. Se produce esteatorrea ligada a la colestasis severa por deficiencia de ácidos biliares que mejoran al administrar triglicéridos de cadena media (que no necesitan solubilización micelar mediados por ácidos biliares). Las causas de colestasis hepáticas se abordarán en otro capítulo.

Malabsorción de causa intestinal

Ligada a inmunodeficiencia: existen situaciones de inmunodeficiencia congénitas, en las cuales hay alteraciones en la función intestinal. Puede asociarse a infecciones parasitarias como la giardiosis o no. Se plantea que en estos enfermos hay una resistencia defectuosa a la microflora entérica. La pérdida excesiva de inmunoglobulinas y linfocitos puede originar agravamiento del cuadro inmunológico. Estas incluyen:

Panhipogammaglobulinemia congénita ligada al sexo (Bruton): cursa con diarrea leve e intermitente que mejora después de los 2 años de edad. Se asocia frecuentemente a giardiosis. La biopsia rectal puede demostrar abscesos de las criptas, pero tienen pocos síntomas de colitis.

Hipogammaglobulinemia: se presenta en la infancia tardía, el 50 % de los casos tienen diarrea y muchos de ellos presentan esteatorrea. En la biopsia de yeyuno hay acortamiento de las vellosidades de aspecto parcheado. Existe con frecuencia hiperplasia nodular linfoide y deficiencia aislada de IgA. Se asocia con frecuencia a giardiosis. Asimismo se ha relacionado con colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, neumopatías, enfermedades autoinmunes y enfermedades del SNC como la ataxia-telangiectasia.

Inmunodeficiencia combinada severa (tipo suizo): diarrea grave con malabsorción generalizada de comienzo precoz con muerte temprana. Se asocia frecuentemente a atrofia parcial de las vellosidades, con macrófagos ácido peryódico de Schiff (PAS) positivos en la lámina propia. Deficiencia de disacaridasas frecuente. Pueden albergar rotavirus durante meses.

Alteraciones de la mucosa intestinal

Enfermedad celíaca: se trata de una intolerancia permanente al gluten que produce lesiones intestinales caracterizadas por atrofia total o subtotal de las vellosidades intestinales que mejoran al suprimir el gluten de la dieta en cuya etiopatogenia se consideran fundamentalmente procesos inmunológicos y en los que hay evidencia de trastornos genéticos (ver capítulo 120).

Enfermedad granulomatosa crónica: es una entidad que presenta herencia ligada al sexo, caracterizada por la presencia de granulomas de células gigantes multinucleadas e histiocitos lipídicos a todo lo largo del intestino produciendo diarrea, malabsorción y fenómenos obstructivos.

Enteropatía familiar: se caracteriza por malabsorción global con diarrea severa y malnutrición desde el nacimiento. Depende de apoyo nutricional parenteral. En la biopsia de yeyuno se describe atrofia total con aplanamiento de las vellosidades intestinales, no hay elongación de las criptas y la actividad mitótica está disminuida, lo que la diferencia de la enfermedad celíaca. Tiene incidencia familiar. En la patogenia de la enfermedad se plantea un defecto en la renovación del epitelio intestinal. El pronóstico es desfavorable, con muerte en la mayoría de los casos, a pesar del tratamiento nutricional. No responden a los esteroides.

Síndrome del asa ciega congénito: se debe a procesos en los que hay una éstasis del contenido del intestino delgado, generalmente secundario a obstrucción incompleta del intestino por malrotación con bandas duodenales, estenosis intestinal congénita, divertículo congénito y trastornos de la motilidad intestinal. Su patogenia se explica por varios factores:

- Las bacterias intestinales eliminadas incompletamente colonizan el intestino delgado superior y producen desconjugación de las sales biliares con maldigestión de grasas, que se traduce clínicamente como esteatorrea.

- Las bacterias que utilizan competitivamente la vitamina B_{12}, impiden su absorción y producen deficiencia de vitamina B_{12} que es responsable de la anemia megaloblástica.
- Las bacterias producen daño al borde en cepillo de las vellosidades, disminuyendo la actividad de las disacaridasas.

Los principales síntomas son distensión abdominal, dolor, vómitos, heces pálidas voluminosas, sugestivas de esteatorrea.

El tratamiento se basa en la corrección del defecto por intervención quirúrgica.

Síndrome del intestino corto congénito: se debe a una falla del proceso de elongación del intestino en la vida intrauterina, con disminución de la superficie de absorción. Se puede asociar a malrotación y atresia intestinal. Si este es severo desde el nacimiento existirá diarrea con signos de malabsorción intestinal. El diagnóstico se basa en el tránsito intestinal. En relación con el pronóstico si el lactante sobrevive, hay mejoría con el tiempo.

Trastornos específicos en la absorción

Síndrome de Bassen-Kornzweig (abetalipoproteinemia): se trata de una enfermedad congénita rara, que se trasmite de forma recesiva y es más frecuente entre judíos e italianos. Se caracteriza por carencia de betalipoproteínas en sangre. Está caracterizado por malabsorción de grasas, acantocitosis de los eritrocitos, neuropatía atáxica, retinitis pigmentaria y disminución de lípidos y fosfolípidos séricos.

La ausencia de apolipoproteínas en células epilteliales del intestino delgado trae como consecuencia incapacidad para formar quilomicrones normales y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Las manifestaciones clínicas incluyen: heces pálidas, voluminosas, distensión abdominal, retardo del desarrollo intelectual. Después de los 10 años aparecen manifestaciones en sistema nervioso central como: ataxia, pérdida de reflejos osteotendinosos profundos y vestibulares, temblores. En la adolescencia, se describe degeneración pigmentaria de la retina. El diagnóstico se basa en el hallazgo de acantocitosis en sangre periférica, colesterol sérico muy disminuido, betalipoproteínas muy disminuidas o ausentes, aumento importante de lípidos en las vellosidades de los enterocitos de la mucosa duodenal durante el ayuno, esteatorrea y deficiencia de vitaminas liposolubles. El tratamiento es con suplemento de vitaminas liposolubles, las dosis masivas de vitamina E mejoran las manifestaciones neurológicas, disminución de los ácidos grasos de cadena larga y empleo de los ácidos grasos de cadena media (TCM).

Las deficiencias de disacaridasas incluyen:
- Deficiencia de lactasa:
  - Intolerancia familiar a la lactosa.
  - Intolerancia congénita a la lactosa.
  - Intolerancia a la lactosa de inicio tardío.
- Deficiencia de sacarasa-isomaltasa.
- Intolerancia a la trehalasa.

Malabsorción de monosacáridos

Malabsorción de glucosa-galactosa: fue descrita simultáneamente en 1962 por *Laplane y Lindquist.* Se caracteriza por intolerancia a todos los disacáridos y oligosacáridos de la dieta por su contenido en glucosa. La forma de herencia es autosómica recesiva. En su patogénesis se señala una anormalidad de las células de la mucosa para transportar activamente los monosacáridos glucosa y galactosa. Solo se absorben muy pequeñas cantidades por difusión pasiva.

La sacarosa se hidroliza normalmente en glucosa y fructosa (que se absorbe por difusión facilitada). La observación de la mucosa intestinal al microscopio óptico y electrónico no revela anomalía y la actividad de las disacaridasas es normal.

El cuadro clínico describe un lactante con diarreas acuosas, explosivas, espumosas y ácidas, después de la ingestión de glucosa y/o galactosa, distensión abdominal y pérdida de peso. Pueden fallecer en 1 ó 2 semanas. El diagnóstico se hace por la presencia de heces ácidas con sustancias reductoras. Como complementario se describe que no aumenta la respuesta glucémica con: la prueba de tolerancia a los disacáridos, la prueba de tolerancia a la glucosa y la prueba de tolerancia a la galactosa. El tratamiento se basa en preparados a base de fructosa (como azúcar). En el pronóstico se plantea aparición de los síntomas con la administración de glucosa, azúcares y almidones. A veces aparece ligera mejoría con la edad.

Intolerancia hereditaria a la fructosa: debe eliminarse de la dieta miel de caña, frutas, hortalizas y repollos por su contenido en fructosa; guisantes y zanahorias por su contenido en sacarosa. Está prohibida la sacarosa y todos los alimentos que en su hidrólisis den lugar a fructosa y sorbitol.

Defectos en la absorción de aminoácidos

Cistinuria: defecto en la absorción intestinal del aminoácido asociado a tendencia de los pacientes a desarrollar cálculos renales (aminoácido insoluble en orina). Tiene una herencia autosómica recesiva o forma recesiva incompleta. Algunos pacientes son heterocigóticos para 2 mutaciones, detectándose familias con uno o más complejos genéticos del genotipo I y II. Los heterocigotos

dobles de tipo I y II son formadores de cálculos. Parece que existe algún trastorno en la reabsorción tubular renal de este grupo de aminoácidos.

Se describen 3 tipos de cistinuria:

- Tipo I: Ausencia completa de transporte activo de arginina, cistina y lisina en el intestino y por excreción urinaria de aminoácidos normal en heterocigóticos.
- Tipo II: Transporte activo intestinal de cistina, pero no de lisina. En los heterocigóticos hay aumento de excreción urinaria de cistina, lisina, arginina y ornitina.
- Tipo III: Transporte intestinal reducido de cistina, lisina, arginina. En los heterocigóticos se excretan cantidades escasas de los 4 aminoácidos.

Los síntomas incluyen a veces corta estatura, litiasis renal, se ha comunicado retraso mental y muerte por insuficiencia renal.

El diagnóstico se hace mediante la prueba de nitroprusiato en orina más cristales planos hexagonales y la presencia de aminoaciduria hiperdibásica específicamente cistina. El tratamiento se basa en abundante agua para aumentar ritmo diurético. Se ha empleado la d-penicilamina.

Enfermedad de Hartnup: fue descrita en 1956 en la familia Hartnup. Se hereda como una mutación autosómica recesiva rara. Más frecuente en mujeres. Se conocen alrededor de 60 casos. Los síntomas se deben a una deficiencia de triptófano que condiciona su conversión insuficiente en niacina e incluyen: erupción pelagroide de distribución en "guantes" y "calcetines", trastornos neurológicos: ataxia cerebelosa, inestabilidad emocional, delirio, retardo mental, baja talla. Son factores precipitantes: fiebre, luz solar, sulfonamidas y estrés. El tratamiento se basa en evitar los factores precipitantes y suplementos de nicotinamida.

Malabsorción de metionina: en 1969, fue reportado un caso de esta enfermedad denominada también "enfermedad de la orina con olor a secadero de lúpulo (apio seco)". Se trata de niños generalmente rubios de ojos azules que presentan además cabello canoso, edema, hipercapnia, retardo mental, convulsiones. Se produce en varones; se ha descrito en 2 hermanos. La ingestión de metionina produce: diarreas, excreción urinaria de ácido α-hidroxibutírico, producto final de la degradación bacteriana de la metionina, que le da el olor dulce característico a la orina. El diagnóstico se realiza mediante la prueba de cloruro férrico en orina que produce un color verde. Los pacientes mejoran con dieta libre de metionina.

Síndrome del pañal azul: fue descrita en 1964, aunque hay pocos casos reportados en la literatura, afecta a los niños desde su nacimiento, se debe a un trastorno en la absorción del triptófano. Se caracteriza por retardo pondoestatural, fiebre recurrente, infecciones a repetición y constipación con coloración azul de los pañales. La absorción defectuosa de triptófano se asocia a hipercalcemia y nefrocalcinosis; se produce hipercalcemia tras la sobrecarga de triptófano y las heces contienen cantidades elevadas de este aminoácido. El tipo de herencia posiblemente sea autosómica recesiva. Hay aumento en la excreción urinaria de indol por acción bacteriana sobre el triptófano no absorbido, en particular el indicán cuya oxidación por el aire es el responsable del color azul de los pañales.

Malabsorción de lisina: fue descrita en 1965 por *Perheentupa.* Se trata de una enfermedad muy rara. Existe anormalidad en la absorción de ornitina, arginina y lisina, la mayoría de los casos conocidos son finlandeses y se trasmite con carácter autosómico recesivo. Entre las manifestaciones clínicas se reporta: retardo del desarrollo psicomotor, retardo del crecimiento, coma posprandial, por hiperamoniemia, convulsiones, hepatoesplenomegalia. En el lactante, comienza en las primeras semanas de vida con vómitos y diarreas abundantes, que mejoran con la edad, cuyo mecanismo es mal conocido. El diagnóstico se realiza por disminución en el plasma de lisina y arginina, lisina en orina aumentada, por una anomalía en la reabsorción tubular de este aminoácido. No hay alteraciones en la mucosa intestinal.

Síndrome de Lowe: se trata de una enfermedad rara que se trasmite con herencia ligada al sexo. Se caracteriza por aminoaciduria generalizada especialmente de lisina y arginina, asociada a retardo mental, cataratas, hipotonía, nefropatía, raquitismo resistente a vitamina D y coreoatetosis. La patogenia es desconocida y su evolución es generalmente fatal durante la infancia.

Malabsorción de vitamina B_{12}: malabsorción selectiva de vitamina B_{12} que conduce a una anemia megaloblástica. Se han descrito pocos casos. La herencia se supone sea autosómica recesiva.

Fisiopatología: La absorción de la vitamina B_{12} incluye diferentes pasos:

- Factor intrínseco gástrico (FI). La glucoproteína secretada por células parietales forma el complejo vitamina B_{12} -FI hasta el intestino delgado.
- En el íleon terminal, el complejo vitamina B_{12} FI se une al borde en cepillo y libera la vitamina B_{12} que se fija a un receptor específico de la superficie de las células ileales.
- La vitamina B_{12} penetra en las células por transporte activo en presencia de un pH mayor de 5,8 y calcio.
- Después de abandonar el enterocito, la vitamina B_{12} se une a la transcobalamina II y llega al hígado por la circulación portal.

Por lo tanto, puede haber malabsorción de vitamina B_{12} por diferentes mecanismos: Producción escasa de factor intrínseco, que se traduce por anemia megaloblástica juvenil y trastornos del crecimiento.

Deficiencia de transcobalamina II por defecto hereditario del transporte de la vitamina B_{12} que se expresa como anemia megaloblástica severa más diarrea y vómitos.

Deficiencia de absorción selectiva de vitamina B_{12} al nivel del íleon *(Inmerslund)* originando anemia megaloblástica al final del primer año. Se asocia con frecuentemente a proteinuria.

El tratamiento es de por vida, se administra dosis mensual de 50 a 100 microgramos de vitamina B_{12}.

Malabsorción de ácido fólico: es extremadamente rara. Se han reportado al menos 20 casos. La genética es desconocida, se sugiere un modo autosómico recesivo de herencia. El ácido fólico se absorbe en las primeras porciones del duodeno por transporte activo. Existe un defecto específico de la asimilación del ácido fólico. Los síntomas aparecen en las primeras semanas de vida con diarrea, palidez y poco aumento de peso. Se puede acompañar de signos de deficiencia de ácido fólico: estomatitis, glositis, pueden desarrollar púrpuras, convulsiones, retardo mental y ataxia. En la médula ósea hay retardo en la maduración de precursores eritrocíticos y granulocíticos. Hay un patrón histológico intestinal normal. Pruebas de absorción de folato y ácido fólico anormales. El tratamiento se basa en la administración de folatos (ácido fólico, ácido folínico o ácido metiltetrahidrofólico) por vía oral o parenteral. La anemia megaloblástica responde a dosis orales de acido fólico de 10 a 40 mg/día; que pueden aumentarse hasta 100 mg/día si es necesario, y si no hay respuesta, se utiliza la vía parenteral, a dosis de 15 mg/día durante 1 semana y después cada 3 ó 4 semanas. Cuando hay síntomas neurológicos la respuesta al tratamiento es mala; en ocasiones, los síntomas se exacerban.

Diarrea con pérdida de cloro (clorhidorrea congénita): se describió en 1945, se trasmite con herencia autosómica recesiva. En su patogenia se plantea un trastorno en el transporte activo del cloro y el bicarbonato en el íleon distal y el colon, con diarrea osmótica y pérdida de cloro en las heces. Generalmente se recoge los antecedentes de polihidramnios, parto pretérmino y ausencia de meconio. Los síntomas incluyen al nacimiento distensión abdominal, diarreas acuosas y distensión de asas delgadas con peristaltismo visible, desnutrición, deshidratación grave con acidosis metabólica. Se ha asociado a retraso mental, pueden sufrir infecciones respiratorias, evolutivamente se produce alcalosis con hipopotasemia e hipocloremia. El diagnóstico se realiza por el análisis electrolítico de las heces con cloro aumentado, ausencia de cloro en orina, alcalosis hipoclorémica e hipopotasémica. El tratamiento se basa en suplemento de cloruro de potasio, restringir ingesta de cloro. Las complicaciones descritas son vólvulos, infecciones respiratorias, infecciones urinarias, nefropatías. Es imposible corregir el defecto congénito del intestino. El tratamiento se basa en reemplazar las pérdidas de agua, sodio y cloro. El total de la dosis de cloruro de sodio y cloruro de potasio se ajustará hasta la dosis mínima para mantener el pH sanguíneo y cubrir las pérdidas de cloro por la orina.

*Acrodermatitis enteropática o malabsorción primaria de zinc: e*s causada por una deficiencia de zinc. Se trasmite con herencia autosómica recesiva. Es más frecuente en niños. En su etiopatogénesis se plantea una deficiencia o anormalidad de la síntesis pancreática de un ligando o transportador del zinc necesario para su absorción en intestino delgado. En estudios con ratas se sugiere que este ligando es la prostaglandina E2, que luego se liga a la albúmina, transferrina y macroglobulina.

Los síntomas coinciden con el destete. Es de instalación gradual con lesiones dermatológicas en forma de erupciones eritematosas húmedas o descamativas que tienden a ser ampollares o pustulosas, alrededor de la boca y ano, áreas interdigitales, simétricamente sobre glúteos, manos, pies, codos, pudiendo afectar la cara. También presentan alopecia, uñas distróficas, fotofobia, conjuntivitis, glositis, diarrea intermitente con esteatorrea, infecciones intercurrentes.

El diagnóstico se realiza mediante la determinación de zinc plasmático que está disminuido significativamente. La biopsia intestinal puede ser normal, aunque se ha informado atrofia vellositaria focal o subtotal con úlceras superficiales de la mucosa y edema, células epiteliales cuboides y de núcleo grande. Al microscopio electrónico aparecen lisosomas atípicos en células de Paneth que desaparecen con el tratamiento. El tratamiento es a base de suplemento de zinc. Se recomienda una dosis de 10 a 45 mg/día o 2 mg/kg/día, por vía oral. El pronóstico es incierto, muchos fallecen al final de la infancia y se plantea que otros mejoran después de la pubertad. En mujeres no tratadas que sobreviven y se embarazan, hay alta incidencia de productos con malformaciones congénitas.

Raquitismo vitamina D-dependiente: la vitamina D se absorbe en el intestino delgado y su derivado, el 25-hidroxicolecalciferol se une a células intestinales interviniendo en la absorción del calcio de la dieta. Cuando hay un defecto específico en la absorción de vitamina D, existirá malabsorción de calcio y finalmente, raquitismo. Se hereda de forma autosómica recesiva.

Hipomagnesemia primaria: la absorción del magnesio tiene lugar por difusión y transporte activo. En estudios de perfusión, *Milla* y col. demostraron evidencia de que exista un defecto en el transporte activo intracelular en el intestino delgado. Los síntomas incluyen un lactante

normal hasta los 5 ó 6 días en que comienza con convulsiones, tetania, somnolencia, e intranquilidad que no responde al tratamiento con calcio; diarrea, edema, enteropatía perdedora de proteínas e hidrocefalia. El diagnóstico se realiza por la disminución del magnesio sérico y la disminución de la absorción intestinal de Mg marcado. El tratamiento es sulfato de magnesio parenteral.

Síndrome de Menkes: se debe a un defecto hereditario en el transporte intestinal del cobre y quizás a un aumento en la retención de este por ciertas células. Se caracteriza por retardo mental grave y progresivo, cabello ensortijado, inestabilidad térmica, lesiones óseas y afectación de la íntima de las arterias. La herencia es recesiva ligada al cromosoma X, reportada por primera vez por *Menkes* en 1962, por tanto, más frecuente en varones; en algunas familias se reporta un patrón de herencia autosómica recesiva.

Etiopatogenia. No solo existe transporte anormal del cobre a través de las células mucosas intestinales, hay signos de que el cobre transportado está ligado de forma anormal a la albúmina, lo que hace que el hígado no pueda utilizarlo para la síntesis de ceruloplasmina. La morfología duodenal es normal y la captación de cobre es normal, de hecho existen grandes concentraciones de cobre en la célula, lo que sugiere que la dificultad está en el transporte de cobre a través de la célula mucosa duodenal. Existe excreción fecal excesiva de cobre. Se asocia a nacimiento prematuro, son pequeños para su edad gestacional, la facies es pálida, abotagada con cejas horizontales y torcidas, durante las primeras semanas presentan inestabilidad térmica, ictericia transitoria, poco apetito, se describen convulsiones con parpadeo excesivo y espasmos mioclónicos, hay retardo del desarrollo psicomotor, el tono muscular puede estar aumentado o disminuido, hiperreflexia tendinosa, clonus aquíleo bilateral, el cabello permanente es quebradizo, escaso, se cae fácilmente. El deterioro del SNC va en aumento; temperatura inestable con tendencia a la hipotermia. Dentro de las manifestaciones gastrointestinales se describen vómitos, diarreas, a veces asociadas a enteropatía perdedora de proteínas. Presentan gran susceptibilidad a las infecciones respiratorias. El diagnóstico prenatal se realiza por el aumento de la captación de cobre por las células amnióticas cultivadas, ceruloplasmina disminuida, cobre sérico disminuido, determinación de la captación del cobre en la mucosa duodenal y su concentración elevada a este nivel, presencia de metacromasia con tinción de azul de toluidina en cultivo de fibroblastos cutáneos. Se observa ensortijamiento del cabello al examen microscópico. Como complicación se describe el hematoma subdural. El pronóstico es desfavorable, fallecen entre los 3 y 4 años de edad. El tratamiento es con cobre por vía parenteral 600 nanogramos/kg semanal intravenoso o subcutáneo.

Malabsorción por trastornos en el transporte linfático

Linfangiectasia intestinal primaria o congénita: se caracteriza por pérdida excesiva de proteínas por las heces, edema intenso a veces asimétrico, linfopenia y esteatorrea significativa. Existe dilatación de los linfáticos del intestino delgado (Ver capítulo 120).

Enfermedades inflamatorias del intestino

Las enfermedades inflamatorias del intestino, incluyen 2 trastornos fundamentales, cuya causa no está aún muy clara y que pueden presentar algunos aspectos comunes en cuanto a manifestaciones clínicas y métodos diagnósticos, pero que están bien individualizadas.

Estas entidades incluyen la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, y existe un estadio en el cual no se puede precisar el diagnóstico definitivo entre cualquiera de estas enfermedades, y a ese estado se denomina colitis indeterminada, que evolutivamente se definirá como alguna de estas 2 entidades y que no debe confundirse con el término de colitis inespecífica que no se incluye dentro de las enfermedades inflamatorias.

Enfermedad de Crohn

Se trata de una afección transmural (que afecta todas las capas del intestno), crónica, que puede lesionar cualquier región del aparato digestivo desde la boca hasta el ano, que tiene distribución segmentaria, que se caracteriza por su carácter recurrente aún después de practicado el tratamiento quirúrgico. También se conoce como enteritis granulomatosa o ileitis regional.

HISTORIA

El primero en describir un paciente con lesiones ileales fue *Morgagni*. A principios del siglo XIX *Combe y Saunders* informaron un caso de un paciente con molestias abdominales durante toda la vida en cuya necropsia encontraron engrosamiento, inflamación y estenosis del ileon terminal. Posteriormente, *Crohn* y colaboradores hicieron una descripción minuciosa de la enfermedad desde el punto de vista clínico y anatomopatológico. Ellos describieron un proceso inflamatorio subagudo que afectaba fundamentalmente el ileon terminal en adultos jóvenes. Después varios autores han corroborado la extensión de la enfermedad a cualquier región del aparato digestivo y han descrito múltiples manifestaciones extraintestinales.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

En la enfermedad de Crohn no se ha demostrado que haya mayor frecuencia en algún sexo, aunque algunos estudios refieren alguna predisposición en el sexo femenino. Se ha demostrado cierta tendencia a presentarse en algunas familias y en grupos étnicos como los judíos. Afecta fundamentalmente a individuos jóvenes

entre la segunda y tercera décadas de vida. En general, todos los estudios concuerdan con que la incidencia de la enfermedad ha ido en aumento en los últimos años y se ha descrito que es más frecuente en áreas urbanas.

ETIOPATOGENIA

El factor causal fundamental responsable del desarrollo de esta enfermedad es desconocido. Tampoco están claras las causas precipitantes de los brotes de actividad.

En general, se acepta que existen factores genéticos, desencadenantes exógenos y disturbios de los reguladores endógenos y el sistema inmunológico mucosal.

La predisposición genética está sugerida por las variaciones raciales, la relación con determinados marcadores del sistema HLA (DR1-DQ5, DR4) y su asociación con otras enfermedades genéticas, se ha sugerido que en estos pacientes puede existir un defecto en la permeabilidad al nivel de la mucosa intestinal.

Dentro de los factores ambientales se han sugerido varios agentes infecciosos y se ha relacionado fundamentalmente con *Mycobacterium avium* y el virus del sarampión. Pueden existir antecedentes de alergia a las proteínas de la leche de vaca, se ha invocado el uso de anticonceptivos orales, el tabaquismo, el uso de suplementos de vitaminas y minerales durante el embarazo, el destete precoz, se ha vinculado también con menos fuerza el abuso de azúcares en la dieta y la utilización de ciertas pastas dentales. Estos factores actuarían desencadenando una reacción inmunológica inadecuada en la pared intestinal.

Al parecer, la predisposición genética existente en la enfermedad de Crohn, trae como consecuencias alteraciones en la regulación del sistema inmune, que responde de forma anormal frente a gran variedad de antígenos exógenos, provocando lesión hística. En la modulación del proceso inflamatorio intervienen el sistema neuroendocrino y la producción de citoquinas proinflamatorias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la enfermedad de Crohn, las manifestaciones clínicas se pueden clasificar en intestinales y extraintestinales. En la mayoría de los casos, el diagnóstico se realiza por la presencia de manifestaciones intestinales, no obstante hasta el 30 % de los pacientes pueden presentar algún síntoma extraintestinal al comienzo de la enfermedad.

Dentro de las manifestaciones gastrointestinales el dolor abdominal y la diarrea son las más frecuentes. En dependencia de la localización de la enfermedad serán las características del dolor, teniendo en cuenta que es más frecuente en ileon terminal, lo típico es que se localice en la fosa ilíaca derecha, siendo dolorosa a la palpación, además se puede acompañar de masa palpable a ese nivel; cuando hay otras localizaciones como la esofágica o gastroduodenal, el dolor puede ser periumbilical o epigastrio.

Las características de la diarrea también dependen de la zona del aparato gastrointestinal que esté afectada. Cuando hay enfermedad del colon, generalmente es escasa, acompañada de moco y sangre e incluso puede existir enterorragia franca. Cuando la enfermedad se localiza en intestino delgado, las deposiciones suelen ser menos frecuentes, pero más voluminosas y generalmente no se acompañan de sangre, aunque puede estar presente si existen ulceraciones profundas a este nivel.

Otras manifestaciones gastrointestinales frecuentes en estos pacientes son anorexia, náuseas, vómitos y retardo del crecimiento. Por su importancia, queremos señalar la enfermedad perianal, que si bien no es frecuente en el niño, cuando está presente implica una alta sospecha de diagnóstico de enfermedad de Crohn y se caracteriza por la presencia de fístula, ulceraciones y papilas hipertróficas (Fig. 120.5).



Fig. 120.5. Enfermedad de Crohn. Lesiones perianales.

Las manifestaciones extraintestinales pueden presentarse como parte del cuadro clínico o como complicación de la enfermedad. En general, puede aparecer fiebre, fatiga, pérdida de peso y los órganos más frecuentemente afectados son piel, articulaciones, hígado, ojos y huesos.

El eritema nudoso es una de las manifestaciones extraintestinales más frecuentes en la enfermedad de Crohn y por lo general, reflejan una enteropatía activa. Se puede observar 2 formas de ataque articular: la primera de tipo periférico, ataca más frecuentemente las

rodillas, los tobillos y las caderas y la segunda que incluye la espondilitis anquilosante o la sacroileítis.

Con frecuencia, estos pacientes presentan niveles elevados de aminotransferasas séricas, que pueden estar en relación con hepatitis crónica activa y colangitis esclerosante primaria, que puede evolucionar hacia la cirrosis y la insuficiencia hepática.

Las complicaciones oculares más frecuentes son: uveítis, escleritis o episcleritis, como complicación del tratamiento con esteroides puede haber aumento de la presión intraocular y cataratas.

La absorción de calcio puede estar disminuida como consecuencia del tratamiento esteroideo con disminución de la densidad ósea, hipercalciuria seguido de osteomalasia, osteopenia y osteoporosis.

Otras complicaciones extraintestinales importantes incluyen la hidronefrosis del lado derecho como consecuencia de la compresión del uréter. Se ha descrito trastornos en la coagulación, trombosis venosa, pancreatitis, anemia autoinmune y vasculitis.

En la infancia, una de las manifestaciones clínicas más importantes es el retardo del crecimiento, con disminución de la talla en el 40 % de los pacientes y disminución del peso de acuerdo con la edad. Este estado nutricional precario puede deberse a múltiples factores: inflamación crónica, ingesta subóptima, pérdida de nutrientes por las heces y la administración de terapia esteroidea.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con enfermedad de Crohn, generalmente presentan anemia que puede ser por deficiencia de hierro secundaria a una pérdida de sangre crónica o por trastornos en la absorción de vitamina B_{12} y de folatos o por hemólisis de causa autoinune; habitualmente tienen cifras de eritrosedimentación acelerada, sobre todo cuando la enfermedad está en fase de actividad; es característica la disminución de las proteínas séricas, especialmente la albúmina, puede haber trombocitosis. Puede haber disminución de los niveles séricos de fósforo, magnesio y zinc y las aminotransferasas pueden estar elevadas cuando hay daño hepático como complicación. La medición del hidrógeno espirado patológico es un indicador de malabsorción de carbohidratos en estos pacientes. Otro marcador de la posibilidad de desarrollo de malabsorción es la prueba de la D-xilosa patológica. Hay elevación de las aminotransferasas cuando hay daño hepático.

La determinación de sangre oculta en heces puede ser positiva. El anticuerpo antisacaromyces cerevisae puede ser positivo en estos pacientes (ASCA).

Evaluación radiológica: el examen de abdomen simple es fundamental para el diagnóstico de las complicaciones de la enfermedad como las perforaciones.

Para realizar el diagnóstico cuando hay afección del intestino delgado es necesario realizar una radiografía baritada (tránsito intestinal bajo control fluoroscópico) donde se podrá visualizar aspecto en empedrado de las asas intestinales, irregularidad, engrosamiento de la pared, áreas de estenosis, úlceras profundas, fístulas y aumento del espacio interasas. En ocasiones, hay que hacer el diagnóstico diferencial con la hiperplasia linfoide del ileon terminal (Cuadro 120.27; Figs. 120.6, 120. 7, 120.8).

Cuadro 120.27. Diferencias entre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

	Colitis ulcerosa	**Enfermedad de *Crohn***
Evolución	Crónica	Crónica
Localización	Colon	Boca-ano
Extensión	Mucosa	Transmural
Cuadro clínico	Rectorragia, diarrea, cólicos abdominales, fiebre, trastornos nutricionales, manifestaciones extraintestinales.	Dolor abdominal, diarrea, trastornos nutricionales, náuseas y vómitos, rectorragia, fiebre, enf. perianal, manifestaciones, extraintestinales.
Hallazgos ultrasonográficos	Engrosamiento uniforme de la pared del colon. Estrechamiento moderado de la luz del colon Imposibilidad para visualizar haustras.	Engrosamiento de la pared intestino, estrechamiento de la luz intestinal, ausencia de peristaltismo, engrosamiento del mesenterio, conglomerado de asas intestinales, dilataciones preestenóticas, ascitis, abscesos, perforaciones, fístulas, litiasis vesicular, nefropatía obstructiva.
Diagnóstico radiológico	Continua, contorno espiculado, pérdida de haustraciones, acortamiento del colon, estenosis, ensanchamiento del espacio presacro, aspecto en cuerda cólica.	Segmentaria, aspecto nodular, úlceras transversas y longitudinales, espinas, fístulas, aumento del espacio interasas, pseudopólipos.

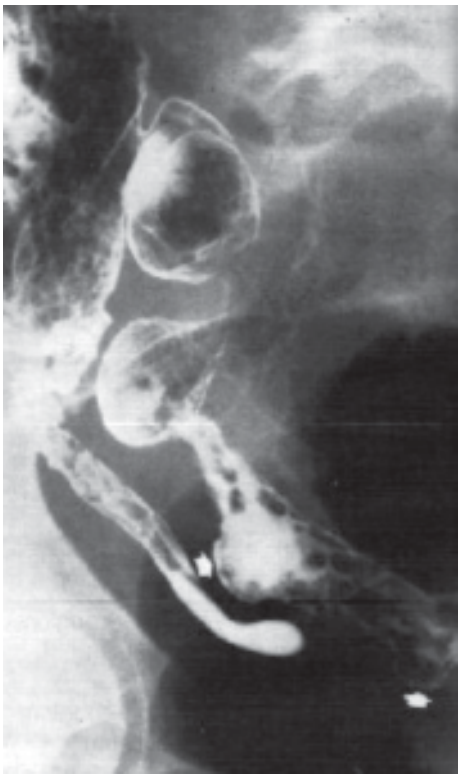
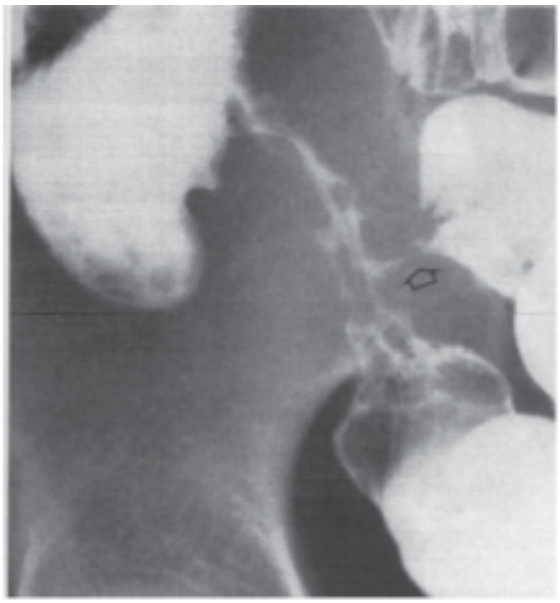


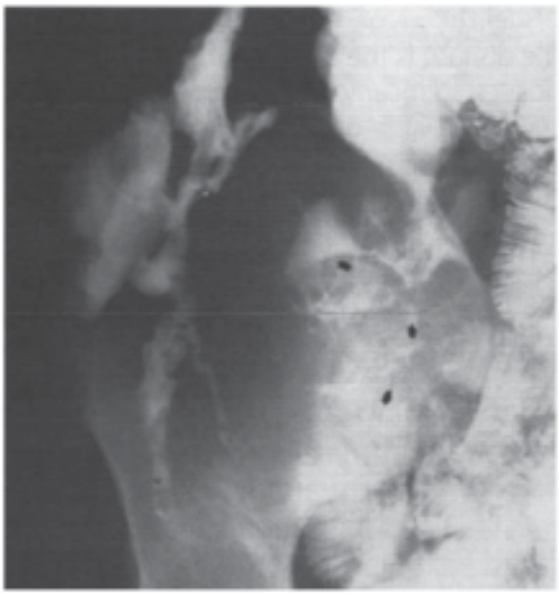
Fig. 120.6. Radiología. Enfermedad de Crohn en estadios avanzados y estenosis de íleon terminal.



Fig. 120.7. Radiología. Enfermedad de Crohn con ulceraciones profundas (espiculadas).



A



B

Fig. 120.8. Radiología. Enfermedad de Crohn. A. Estenosis marcada y fístula interasas en íleon terminal. B. Fístula enterocutánea. Conglomerado de asas.

El ultrasonido puede indicar engrosamiento de la pared intestinal, estrechamiento de la luz intestinal con áreas de dilatación preestenóticas , ausencia de peristaltismo, engrosamiento del mesenterio, conglomerado de asas intestinales, y la presencia de líquido libre en cavidad puede ser indicativo de la existencia de un absceso. (Fig. 120.9).

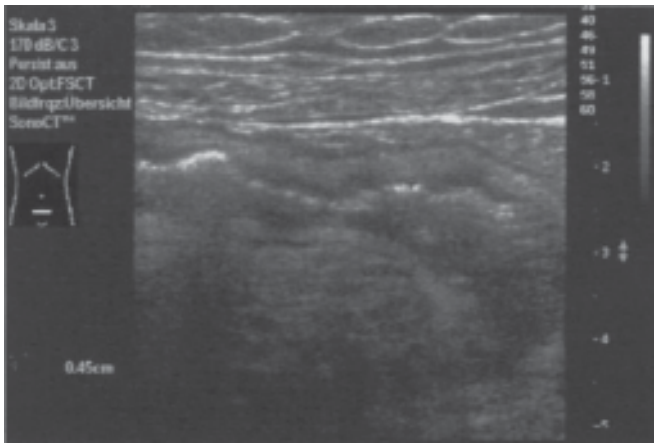


Fig. 120.9. Enfermedad de Crohn. Vista ecográfica. Asa delgada con mucosa irregular en sección longitudinal. Disminución de la luz. Engrosamiento del mesenterio.

Para la evaluación del colon se utiliza más la colonoscopia que el enema baritado, no obstante, cuando está contraindicada, puede ayudar al diagnóstico al mostrar aspecto empedrado de la mucosa, úlceras profundas y zonas de estenosis.

Evaluación endoscópica: en la enfermedad de Crohn de colon generalmente las lesiones respetan el recto y se presentan de forma discontinua, pueden visualizarse úlceras aftoides que asientan sobre una mucosa aparentemente normal, se visualizan úlceras profundas con mucosa edematosa alrededor con aspecto de pseudopólipos, hay friabilidad de la mucosa y edema que puede ser muy evidente en la válvula ileocecal. En los casos que se logra traspasar la válvula, se visualizan estas lesiones en el ileon terminal, cuando hay afectación o hay presencia de marcada nodularidad característica de la hiperplasia linfoide (Cuadro 120.28 y Figs. 120.10 y 120.11).

Cuadro 120.28. Hallazgos endoscópicos de la enfermedad de Crohn

- Eritema de la mucosa.
- Erosiones aftoides.
- Hiperplasia linfoide nodular.
- Complejos ulcerosos nodulares aislados en mucosa normal.
- Lesiones segmentarias difusas.
- Rigidez.
- Úlceras lineales, seudopólipos, aspecto empedrado y estenosis.

Cuando la localización de la enfermedad es en el aparato digestivo superior estas lesiones pueden ser evidentes a este nivel.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los hallazgos fundamentales en la enfermedad de Crohn son los de un proceso inflamatorio que se extiende por todas las capas del intestino. Al examen microscópico (Cuadro 120.29 y Fig. 120.12) se observan ulceraciones de la mucosa intestinal con un infiltrado inflamatorio a predominio de macrófagos, células plasmáticas, histiocitos y linfocitos que invaden la lámina propia. La lesión característica es la presencia de granulomas no caseosos con células epiteloides y células gigantes multinucleadas. Estos granulomas, al igual que el infiltrado inflamatorio, pueden involucrar todas las capas de la pared intestinal desde la mucosa hasta la serosa. Estas lesiones también pueden encontrarse en los ganglios linfáticos, el mesenterio y el peritoneo.

Con el microscopio electrónico es posible detectar hiperplasia de los nervios autonómicos en áreas perilinfáticas y necrosis axonal, desorganización de la barrera mucosa intestinal como perforación y formación de fisuras en la célula epitelial membranosa.



A B C

Fig. 120.10. Enfermedad de Crohn. A. En estómago. B y C. En intestino delgado (duodeno yeyuno).

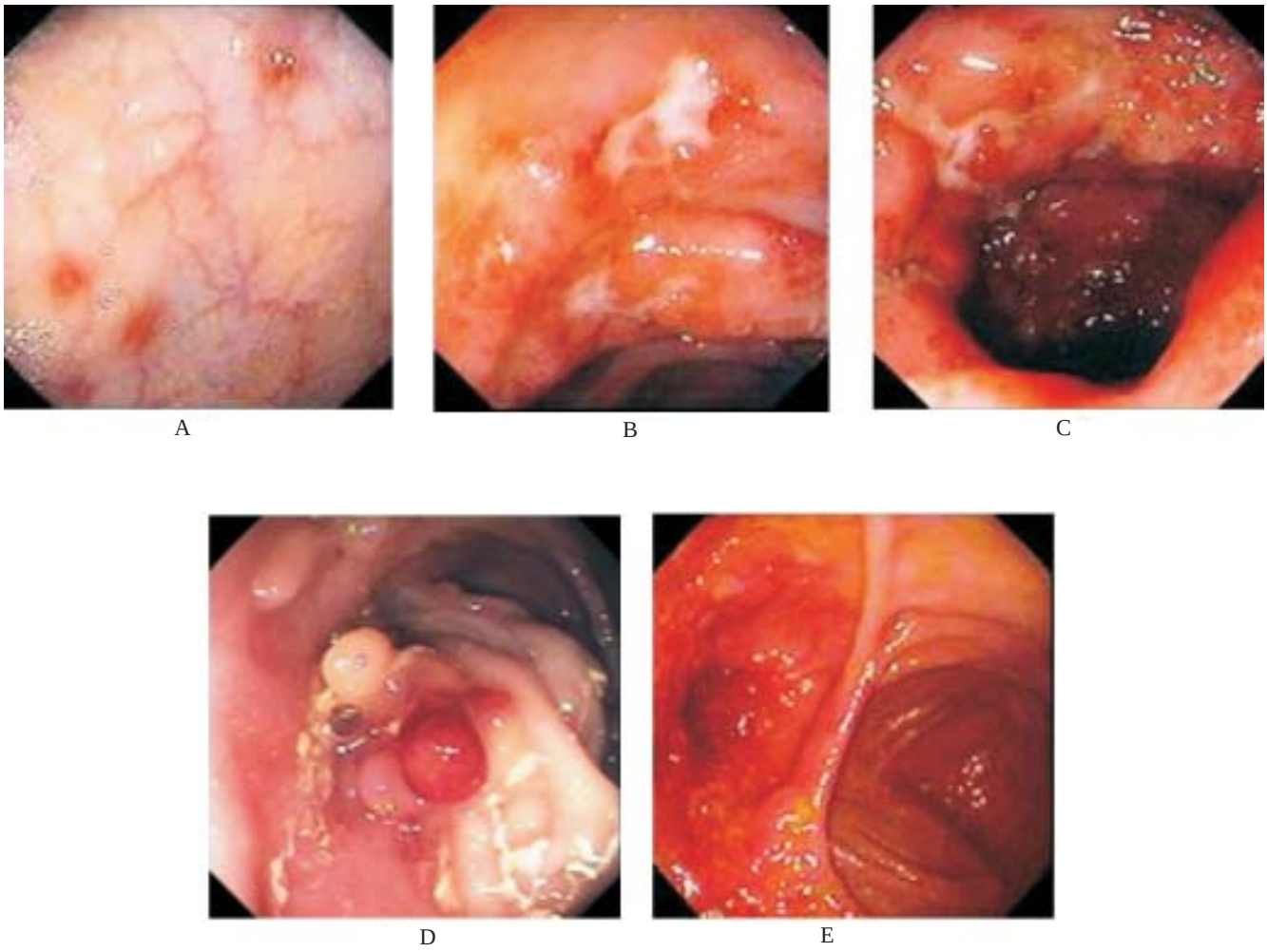


Fig. 120.11. Enfermedad de Crohn de colon. A. Úlceras aftoides. B. Ulceraciones. C. Ulceraciones profundas. D. Fístula colonoyeyunal. E. Anastomosis ileocólica normal.

Cuadro 120.29. Características histológicas de las enfermedades inflamatorias del intestino

	Colitis ulcerosa	**Enfermedad de *Crohn***
Atrofia mucosa con inflamación limitada a mucosa y submucosa	x	
Inflamación transmural desproporcionada		x
Úlceras de fisuras		x
Fístulas		x
Granulomas		x
Fibrosis submucosa con hiperplasia neuronal	ocasional	frecuente
Abscesos de las criptas	x	
Congestión y edema	x	
Úlceras superficiales	x	
Localización	focal	difusa

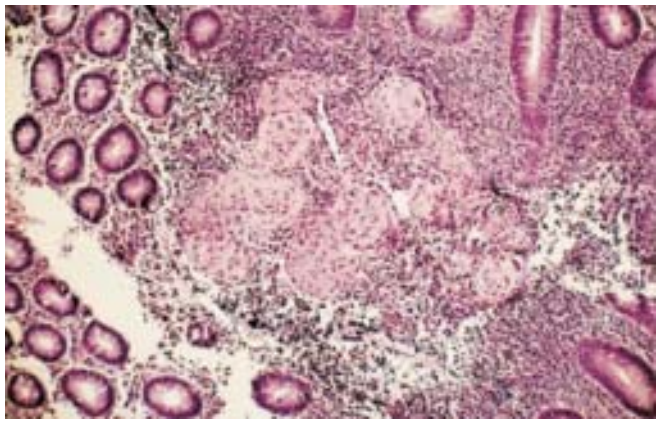


Fig. 120.12. Enfermedad de Crohn. Mucosa intestinal con moderado infiltrado inflamatorio crónico y varios pequeños granulomas con macrófagos y células gigantes.

Desde el punto de vista macroscópico se describe hiperemia y edema de la mucosa con ulceraciones superficiales y úlceras aftoides en los casos menos severos. Posteriormente, las úlceras se hacen más profundas y se convierten en transversales y longitudinales, lo que unido al edema de la mucosa dan el aspecto en empedrado típico de esta enfermedad. Estas úlceras, que con frecuencia siguen el eje longitudinal del intestino, a menudo se extienden hasta la serosa. A medida que la enfermedad progresa, la pared intestinal se hace más gruesa y fibrótica con estrechamiento de la luz. Hay engrosamiento marcado del mesenterio que también presenta edema y aumento de la vascularización, este engrosamiento puede extenderse hacia el borde antimesentérico del intestino. Pueden observarse dilatación de los vasos linfáticos y aumento de volumen de los ganglios. Es muy frecuente la presencia de fístulas a órganos vecinos. Una característica muy importante de la enfermedad de Crohn es su carácter segmentario con zonas enfermas del intestino que alternan con otras sanas.

Otra característica de la enfermedad es su distribución anatómica, aunque puede extenderse desde la boca hasta el ano, el ileon terminal está afectado en aproximadamente el 90 % de los casos, la localización colónica únicamente se ve entre el 15 y el 25 % y hay compromiso de ambos órganos entre 40 y 55 % de los pacientes. En la localización colónica es frecuente que no haya afectación del recto, sin embargo, con mucha frecuencia se suelen observar lesiones perianales. Otras localizaciones como boca, esófago, estómago y duodeno son menos frecuentes.

Como se aprecia, el diagnóstico de la enfermedad de Crohn se sospecha desde el punto de vista clínico, pero es necesario comprobarlo mediante los medios auxiliares de diagnóstico, fundamentalmente mediante los estudios endoscópicos y las alteraciones anatomopatológicas.

El diagnóstico diferencial hay que realizarlo fundamentalmente con todas las entidades que pueden producir dolor abdominal en fosa iliaca derecha. Cuando la enfermedad se presenta de forma aguda es necesario diferenciarlo de la apendicitis, de hecho se han realizado laparotomías por sospecha de esta entidad y se ha observado engrosamiento de las asas y el mesenterio que han hecho sospechar una ileítis regional. Esta entidad debe diferenciarse fundamentalmente de la colitis ulcerosa; en ocasiones, este diagnóstico diferencial no puede ser realizado, por lo que los pacientes son clasificados como portadores de una colitis indeterminada, en cuyos casos el diagnóstico definitivo se realizará evolutivamente.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa, fue descrita en 1859, es una enfermedad crónica, recidivante, que afecta la mucosa y la submucosa del colon, donde la inflamación tiene la característica de ser uniforme y continua; es más frecuente la afectación del recto. Evoluciona con crisis de exacerbaciones y puede presentar complicaciones graves que pueden poner en peligro la vida del paciente.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La incidencia y prevalencia de la colitis ulcerosa presenta notables variaciones geográficas; es alta en países escandinavos, Gran Bretaña y Norteamérica. Recientemente se ha demostrado en varios estudios tendencia a su incremento en edades pediátricas. Se plantea que el factor de riesgo más constante para padecer la enfermedad es el antecedente familiar positivo. La edad de diagnóstico más frecuente en la infancia es entre los 5 y 16 años, pero se han descrito casos de comienzo durante la lactancia.

No existe predisposición por algún sexo, sin embargo, se presenta con más frecuencia en pacientes de la raza blanca, en poblaciones urbanas y en los judíos.

Otros factores de riesgo que han sido determinados son el destete precoz con el consiguiente consumo de fórmulas lácteas artificiales, los episodios de gastroenteritis a repetición, el antecedente de intolerancia a varios alimentos y el estrés.

ETIOPATOGENIA

Las hipótesis actuales plantean que estos pacientes presentan una predisposición genética para padecer la enfermedad, que se pone de manifiesto como una respuesta inmune anormal. Esta teoría se sustenta en la existencia de predisposición familiar asociada a marcadores serológicos como son el HLADR2 y los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). No obstante, la predisposición genética no es suficiente para que se desarrolle la enfermedad, lo que hace suponer la existencia de factores ambientales entre los que se plantean: contacto con determinados agentes infecciosos, algunos componentes de la dieta, toxinas y factores psicosomáticos. Se plantea que los factores de riesgo ambientales conocidos actuarían facilitando el contacto entre el agente causal y el sistema inmune, cuya alteración estaría determinada genéticamente.

Entre los fenómenos inmunológicos que ocurren al nivel de la mucosa colorrectal se plantea que existe una hiperactivación de las células T con producción de mediadores inmunomoduladores como IL2, IL4, IL5, IL10 e interferón gamma que llevan a la activación de las células B con producción de inmunoglobulinas y activación del complemento, que lleva a la estimulación de fagocitos con producción de mediadores proinflamatorios como IL1; IL6 y factor de necrosis tumoral alfa, esto traería como consecuencia un aumento de las proteasas y otros metabolitos que producen la lesión de la mucosa intestinal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la colitis ulcerosa dependen de la extensión de la enfermedad y del grado de su actividad.

Existen manifestaciones intestinales y extraintestinales, algunas de ellas son consideradas por algunos autores como complicaciones de la enfermedad, otras pueden estar presentes en el momento del diagnóstico.

Dentro de las manifestaciones intestinales la más común es la diarrea, sanguinolenta, con presencia de moco, frecuente y poco voluminosa, también puede aparecer una enterorragia franca no asociada a la expulsión de materia fecal. El dolor abdominal que presentan estos pacientes es a tipo cólico, localizado en hemiabdomen inferior y que se exacerba durante la defecación.

Las manifestaciones de malabsorción no constituyen un hallazgo frecuente en los pacientes con colitis ulcerativa, lo que parece lógico, ya que no hay afectación del intestino delgado, no obstante, puede observarse intolerancia a la lactosa. En esta enfermedad puede desarrollarse una enteropatía perdedora de proteínas secundaria a su fuga por el intestino inflamado y ulcerado, lo que determina cifras de proteínas en suero disminuidas.

El megacolon tóxico es considerado una complicación grave de esta enfermedad y se observa, sobre todo, en los pacientes con gran extensión de la enfermedad.

Otras complicaciones intestinales son la hemorragia masiva, la perforación, la estenosis y el desarrollo de cáncer colorrectal.

Las manifestaciones clínicas extraintestinales más frecuentes son:

- Retardo del desarrollo pondoestatural y trastornos nutricionales. La pérdida ponderal inesperada o la imposibilidad de conservar una velocidad normal de crecimiento; puede aparecer incluso antes del comienzo de las manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad.
- Retardo de la edad ósea, determinada por la osificación de los huesos del carpo. El retardo del crecimiento puede ser multifactorial, se ha atribuido a la desnutrición crónica o tal vez a un incremento de las citoquinas circulantes.
- Deficiencia nutricional por la disminución de la ingesta por sitofobia o intolerancia a algunos alimentos, e incluso por prescripción facultativa.
- Sangramiento crónico, a veces inadvertido puede llevar al paciente a la anemia crónica por deficiencia de hierro. También puede observarse deficiencia de zinc.
- Retardo de la maduración sexual: Se ha observado retardo en la aparición de la menarquia, lo que se ha asociado a retardo en el crecimiento
- Lesiones mucocutáneas. Las crisis a repetición de estomatitis aftosa se ha asociado con la colitis ulcerosa.
- Otros síntomas cutáneos son: el eritema nudoso, el pioderma gangrenoso, erupciones papulonecróticas difusas, que pueden asociarse a crisis de exacerbación de la enfermedad o no.
- Artralgia y artritis. Generalmente ataca las grandes articulaciones, como rodilla, tobillos, cadera, generalmente coincide con las crisis de exacerbación de la enfermedad.
- Enfermedad hepatobiliar. Es poco frecuente el ataque del hígado y de las vías biliares y la complicación más frecuentemente descrita es la colangitis esclerosante primaria; también se ha descrito la pericolangitis, la esteatosis hepática, los abscesos hepáticos y la evolución hacia la cirrosis hepática; sin embargo, esta complicación puede resultar una forma de presentación de la enfermedad en la infancia.
- Nefropatía. Se ha descrito que aparecen con más frecuencia los cálculos renales de ácido úrico y oxalato en estos pacientes.
- Oculares. Las alteraciones descritas son la uveítis, iritis y episcleritis, poco frecuentes.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con colitis ulcerosa, generalmente presentan anemia, que puede ser por deficiencia de hierro secundaria a una pérdida de sangre crónica o por hemólisis de causa autoinmune; generalmente, sobre todo en etapas de actividad de la enfermedad es característica la presencia de cifras de eritrosedimentación acelerada. La disminución de las proteínas séricas, especialmente la albúmina es secundaria a la enteropatía perdedora de proteínas descrita. Puede haber disminución de los niveles séricos de fósforo, magnesio y zinc y las aminotransferasas elevadas revelan daño hepático. Existen una serie de proteínas reactantes de fase aguda que pueden ser positivas en el curso de la enfermedad como la alfaglicoproteína orosomucoide, la α_1 quimiotripsina, la α_1 antitripsina, la proteína C reactiva y las haptoglubulinas

Cuando existe daño renal puede haber elevación de la creatinina sérica.

La determinación de sangre oculta en heces es generalmente positiva.

La determinación de anticuerpo anticitoplásmico perinuclear antineutrófilo es un marcador serológico de la enfermedad (pANCA).

Radiología. El abdomen simple es útil, sobre todo para el diagnóstico del megacolon tóxico y de complicaciones como la perforación (Cuadro 120.27).

La característica de la enfermedad de ser continua determina que los hallazgos radiológicos pueden estar confinados a parte del colon o a su totalidad, de esta manera, se visualiza el contorno de la mucosa espiculado, hay pérdida de las haustraciones, acortamiento del colon, áreas de

estenosis que pueden dar el aspecto de cuerda cólica al órgano, también se describe aumento del espacio presacro.

En la enfermedad de largo tiempo de evolución se visualiza estenosis del colon, colon de aspecto tubular, presencia de pseudopólipos y acortamiento del colon (Figs. 120.13, 120.14, 120.15).

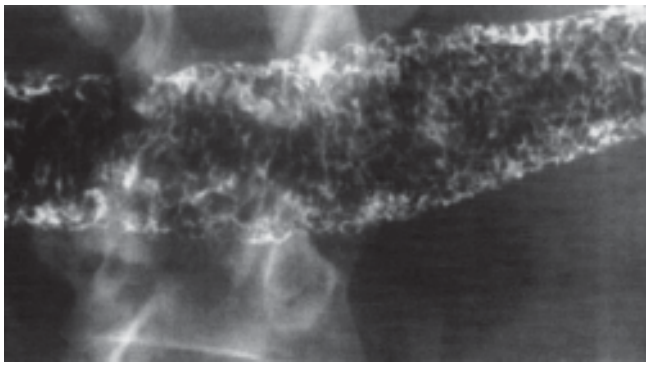
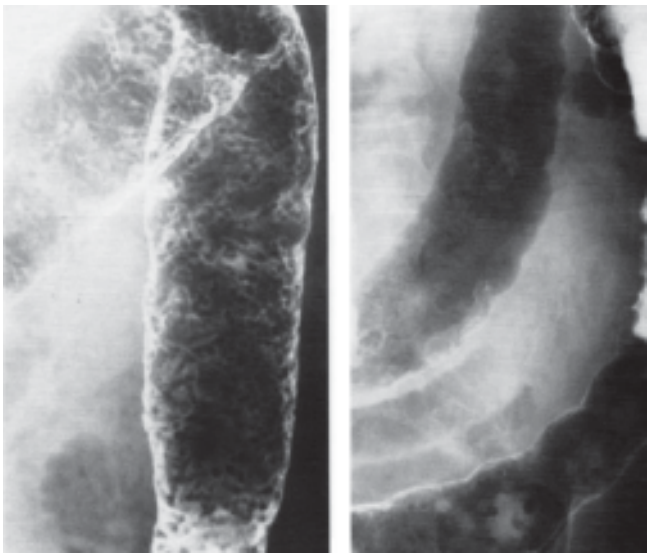


Fig. 120.13. Radiología de colon. Colitis ulcerosa: Pérdida de las haustraciones, ulceraciones múltiples.

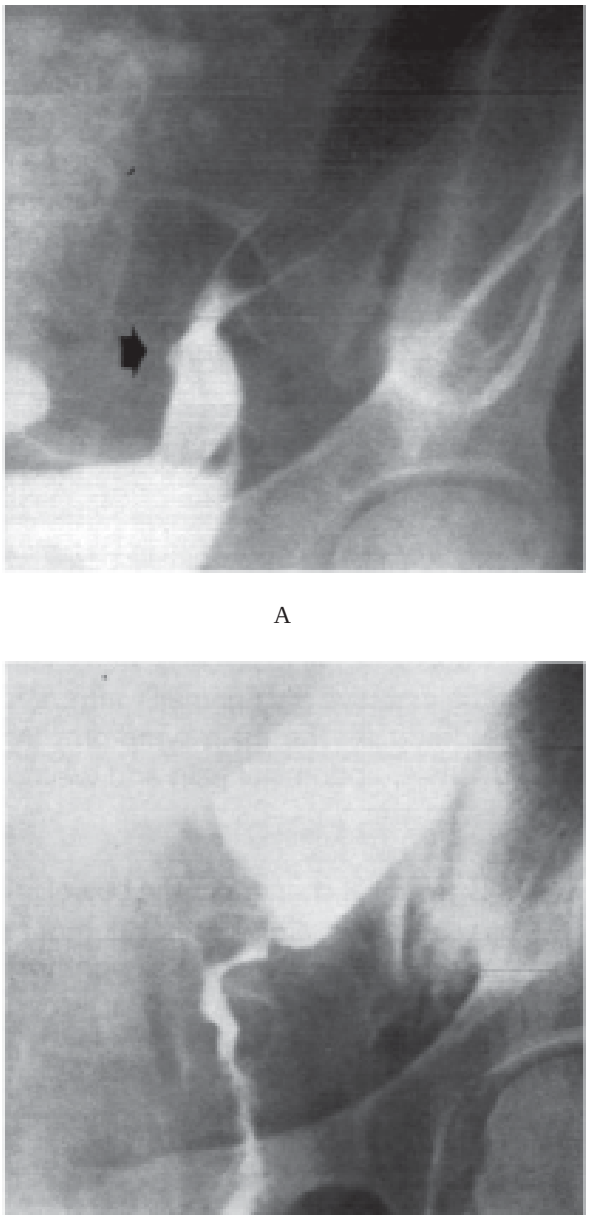


A B

Fig. 120.14. Radiología de colon. Colitis ulcerosa con formación de pseudopólipos.

Se han realizado estudios gammagráficos con sustancias radioactivas unidas a fármacos como el sucralfato que tiene la característica de que se une a las zonas ulceradas para poner en evidencia la presencia de úlceras en el colon.

Por ultrasonografía se ha demostrado engrosamiento difuso de la pared del colon, estrechamiento de la luz e imposibilidad de visualizar las haustraciones (Figs. 120.16, 120.17, 120.18).



A B

Fig. 120.15. Radiología de colon. Colitis ulcerosa: Presencia de estenosis, degeneración neoplásica.

Endoscopia. La colonoscopia juega un papel fundamental para el diagnóstico de la colitis ulcerosa, por lo característico de los hallazgos y por la posibilidad de obtener muestras para el estudio anatomopatológico. De acuerdo con la severidad de las alteraciones se describen varios grados de afectación que van desde la mucosa con pérdida del patrón vascular, aspecto granujiento y presencia de abundante moco, friabilidad y ulceraciones superficiales hasta ulceraciones profundas con marcado sangramiento y presencia de pus (Cuadro 120.30, Figs. 120.19, 120.20).

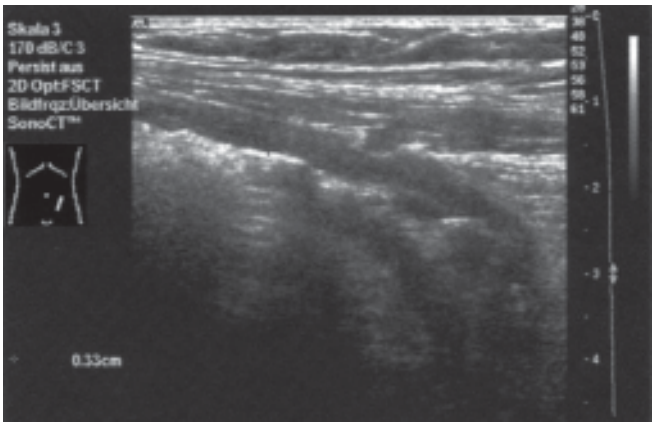


Fig. 120.16. Vista ecográfica. Colitis ulcerosa: Pérdida de las haustraciones del colon.

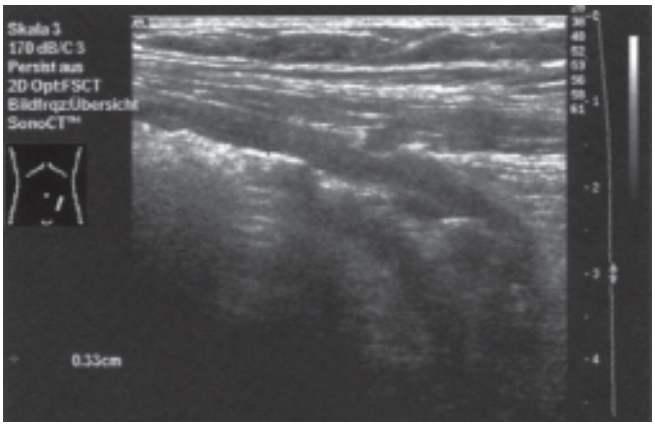
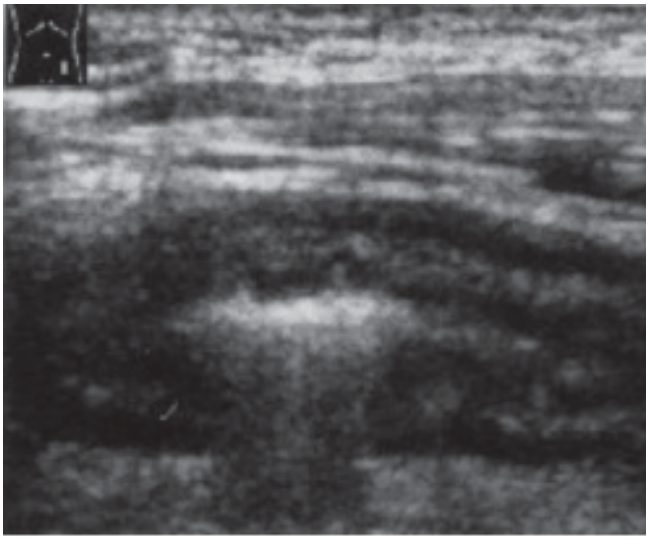


Fig. 120.18. Vista ecográfica. Colitis ulcerosa en fase aguda. Irregularidad de la pared del colon sigmoide.



A



B

Fig. 120.17. Vista ecográfica. Colitis ulcerosa: Pancolitis, estrechamiento de la luz e irregularidad de la mucosa.

Cuadro 120.30. Clasificación endoscópica de la colitis ulcerosa

- Colitis ulcerosa:
  - Grado 0: mucosa normal.
  - Grado I: mucosa con mucus, aspecto granuloso, pérdida del patrón vascular.
  - Grado II: friabilidad y ulceraciones.
  - Grado III: ulceraciones numerosas, sangramiento marcado y pus.
- Colitis ulcerosa crónica:
  - Estenosis
  - Luz estrecha y tubular
  - Pseudopólipos
  - Acortamiento del colon

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La colitis ulcerosa generalmente afecta al recto (proctitis) y puede extenderse proximalmente de forma variable hasta el sigmoide (sigmoiditis), el ángulo esplénico (colitis izquierda), el ángulo hepático (colitis extensa) o el ciego (colitis universal). El aspecto del colon depende de la extensión y severidad de la enfermedad, en casos avanzados, el colon presenta acortamiento de su longitud, pierde las haustraciones, pueden aparecer pólipos inflamatorios aislados y puentes mucosos, también se hacen evidentes la friabilidad, congestión y la presencia de úlceras en la mucosa desde el punto de vista macroscópico.

Desde el punto de vista microscópico, las lesiones se limitan a la mucosa y en los casos severos y

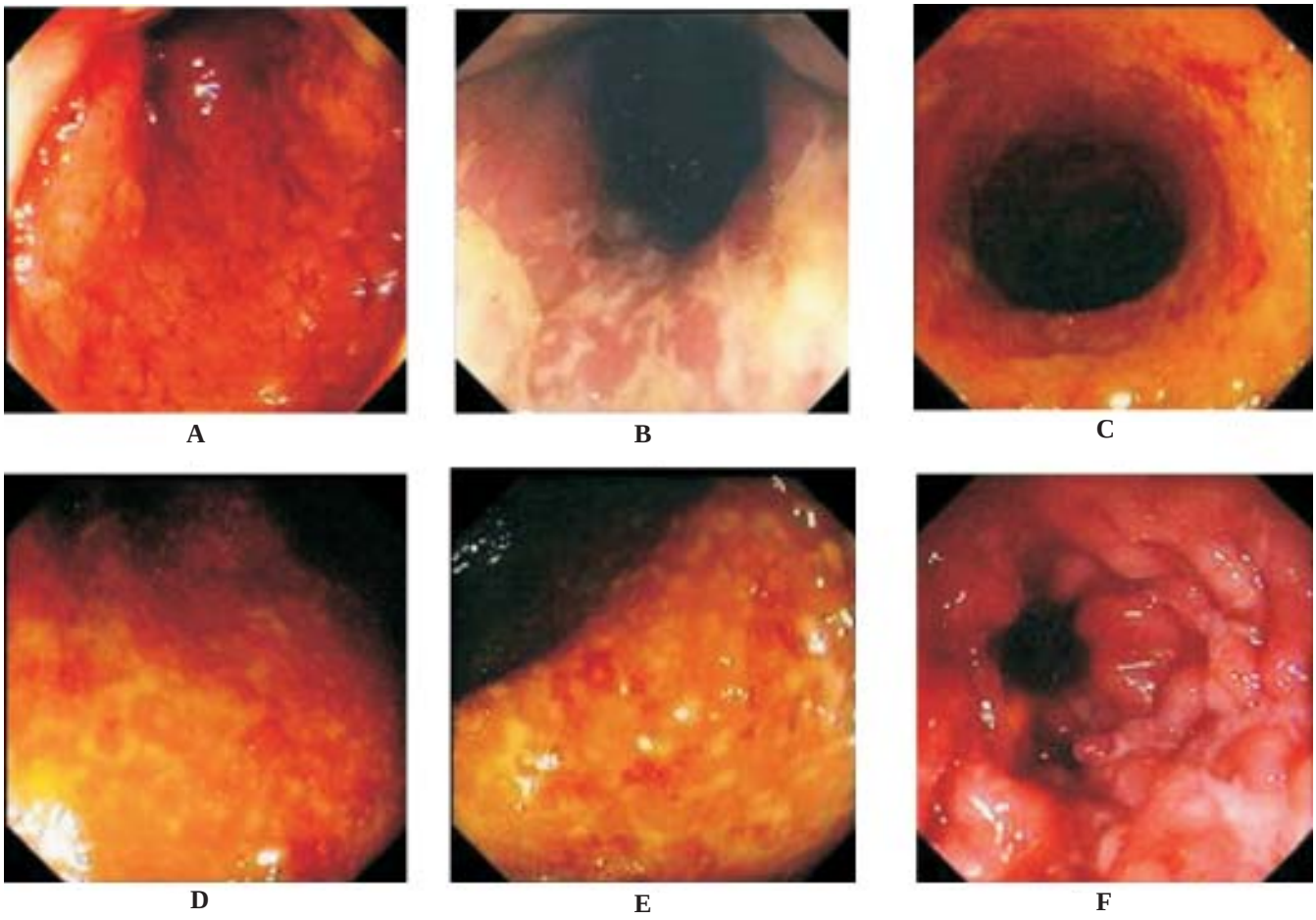
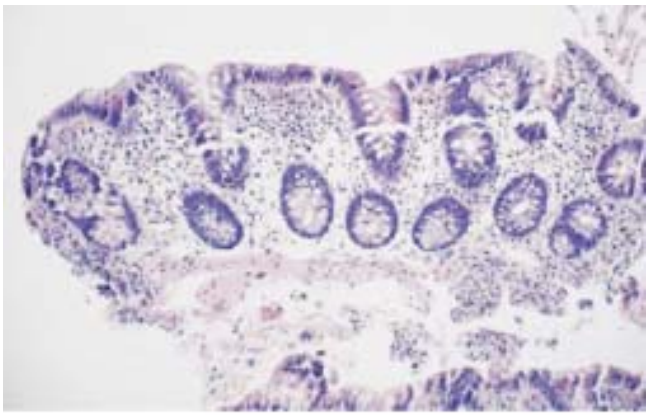


Fig. 120.19. Imágenes endoscópicas de úlceras en la mucosa del colon.

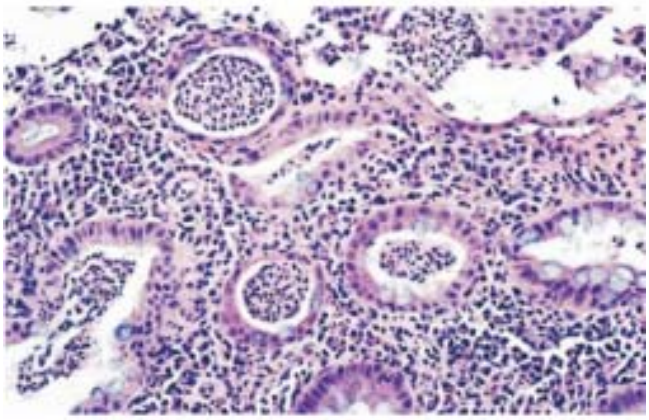


Fig. 120.20. Colitis ulcerosa. A. Úlceras y exudados. B. Pseudopólipos. C. Estenosis.

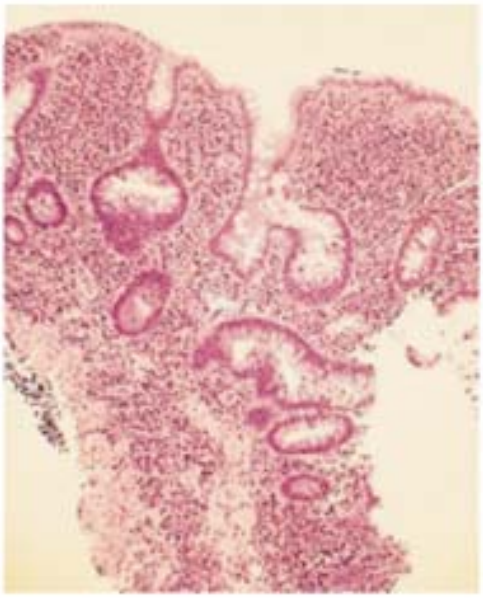
graves a la porción más superficial de la submucosa, solo en el megacolon tóxico se afecta la muscularis mucosae y la serosa. En la colitis activa hay congestión y dilatación capilar con cierto grado de edema de la lámina propia. Posteriormente, aparece un infiltrado difuso formado por neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y mastocitos. Los neutrófilos alcanzan el epitelio de las criptas produciendo criptitis y absceso criptal; estas lesiones son características de la colitis ulcerosa. En fases más severas aparecen necrosis, ulceraciones y disminución de las células caliciformes (Fig.120.21).



A



B



C

Fig. 120.21. Colitis ulcerosa. A. Mucosa de colon con moderada atrofia y ligero infiltrado crónico. B. Mucosa de colon, con moderado infiltrado crónico con criptitis, microabscesos, pérdida de células caliciformes y ligera displasia. C. Mucosa de colon con moderada atrofia, marcado infiltrado crónico, compatible con seudopólipo.

Puede haber estadios de remisión de la enfermedad en la que hay disminución del infiltrado inflamatorio con reaparición de las células caliciformes y fenómenos de hiperplasia y regeneración

TRATAMIENTO

El médico que se enfrenta al tratamiento de un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal, ya se trate de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, tiene ante sí la responsabilidad de un paciente crónico, el cual evoluciona de forma recidivante, las posibilidades de episodios de actividad de la enfermedad es a veces impredecible y su pronóstico incierto crea gran dependencia del enfermo en la relación médico-paciente. Los objetivos fundamentales del tratamiento son disminuir el grado de actividad de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y evitar las complicaciones en los pacientes. El mantenimiento de un estado nutricional adecuado es fundamental en estos pacientes, por lo que se sugiere una dieta hiperproteica e hipercalórica y pobre en grasas, el contenido de lactosa debe ajustarse casuísticamente de acuerdo con la tolerancia individual; se sugiere que la dieta contenga bajas cantidades de residuos y evitar los alimentos con alto contenido de oxalatos. Estos pacientes tienen con mucha frecuencia deficiencias de vitaminas liposolubles, por lo que en estos casos sería conveniente suministrar un aporte vitamínico suplementario.

En los pacientes con crisis graves de agudización a veces es necesario mantener el estado nutricional a base de nutrición parenteral total que está indicado en los pacientes con diarreas o sangramiento intenso, hipoproteinemia y/o inflamación severa, en los que se puede asumir que la absorción intestinal está disminuida y en los que no se logre una recuperación nutricional usando la vía enteral.

Existen diferentes estudios en los que se argumenta el valor de las dietas elementales, en el tratamiento de estos pacientes logrando, en ocasiones, la remisión de los síntomas.

El tratamiento médico de elección son los 5 aminosalicilatos, de los cuales hay varios compuestos en el mercado cuyo compuesto activo es el 5 aminosalicílico que puede estar unido a una molécula de sulfapiridina o no. La dosis pediátrica es inicialmente entre 75 y 150 mg/kg/día como dosis de ataque y se continúa con una dosis de mantenimiento de 40 mg/kg/día. Están indicados en el tratamiento inicial para controlar la enfermedad y posteriormente como droga de mantenimiento para evitar las recidivas (Cuadros 120.31 y 120.32).

Cuadro 120.31. Drogas de elección en el tratamiento de la enfermedad de Crohn

Ligera o moderada:
• Sulfasalazina oral.
• 5-asa oral.
• Prednisona oral.
• Metronidazol oral.

Severa
• Prednisona o hidrocortisona i.v.

Fístulas o enfermedad refractaria:
• Adición de 6-mercaptopurina o azatioprina a la terapia.
• Infliximab intravenoso

Cuadro 120.32. Drogas de elección para el tratamiento de la colitis ulcerosa.

Cuadro clínico	**Opciones terapéuticas**
Proctitis y colitis distal	5-asa tópica - Hidrocortisona tópica - Sulfasalazina oral - 5-asa oral.
Colitis ulcerosa ligera o moderada	- Sulfasalazina oral - 5-asa oral - Prednisona oral
Colitis ulcerosa severa	- Prednisona oral o i.v. - Hidrocortisona i.v. - Ciclosporina i.v.

Otras drogas utilizadas en las crisis de actividad de la enfermedad son los corticoesteroides, entre ellos los más utilizados son la prednisona, la hidrocortisona y el ACTH, ellos inducen la remisión clínica entre 60 y 90 % de los casos, observándose con frecuencia la recaída o recidiva tras las supresión del medicamento. Más recientemente se ha comenzado a utilizar el budesonide, que es una opción importante por los pocos efectos secundarios que produce.

Otro grupo de drogas utilizado son los inmunomoduladores que incluyen la azatioprina, la 6-mercaptopurina, la ciclosporina y el metotrexato. Están indicados en las crisis severas de la enfermedad o cuando no hay remisión de los síntomas con los medicamentos antes mencionados.

Existen nuevas drogas moduladoras de la respuesta inmune que incluyen el FK 506, moduladores de la activación de las células T, antagonistas de las citoquinas y la leucicitoféresis.

El interferón se ha utilizado como una alternativa terapéutica reportándose en la mayoría de los casos mejoría clínica, pero sin cambios desde el punto de vista endoscópico, en la enfermedad de Crohn.

Otro inmunosupresor nuevo utilizado es el microfelato, que se recomienda en los pacientes sin respuesta o con intolerancia a la azatioprina.

El infliximab es un anticuerpo monoclonal obtenido por vía recombinante, está indicado en la enfermedad moderada o severa con mala respuesta al tratamiento convencional, los pacientes con fístulas que no responden al tratamiento y casos con localizaciones raras de la enfermedad como el Crohn de esófago, se utiliza por vía intravenosa a la dosis de 5m/kg en dosis única.

Otras opciones terapéuticas son la oxigenación hiperbárica, sobre todo en la localización perianal de la enfermedad.

El uso de antibióticos está determinado por la presencia de infección, con frecuencia se utiliza la vancomicina y el metronidazol que está indicado en la enfermedad perianal. Su uso depende de la localización de la sepsis y de la sensibilidad del germen aislado. También se ha usado tratamiento con drogas antituberculosas sobre todo en los pacientes con fístulas.

El tratamiento quirúrgico en pacientes con enfermedad de Crohn no es curativo, observándose con frecuencia que hacen recidivas de la enfermedad, además de las múltiples complicaciones que pueden enfrentar, por lo que se considera una terapéutica que debe valorarse cuando no existe otra opción., no ocurre lo mismo en el caso de la colitis ulcerativa, que por su localización se puede plantear la curación cuando se realiza colectomía total.

El paciente con estas enfermedades necesita de gran apoyo psicológico por parte de su médico, sobre todo si tenemos en cuenta que conocen el alto riesgo para la vida que implica este diagnóstico, son necesarias las hospitalizaciones frecuentes y tienen limitaciones para su vida social, por lo que es necesario propiciarles un ambiente adecuado en el ámbito familiar.

Poliposis

El pólipo colorrectal se define como una protusión o excrescencia sobre la superficie de la mucosa del intestino hacia la luz, independientemente de la forma, tamaño o tipo de tejido.

Morfológicamente, los pólipos pueden ser pediculados unidos a la mucosa a través de un tallo ó sésiles, que presentan una base de implantación ancha, y planos. En función del número, pueden ser pólipos únicos, los más frecuentes, pólipos múltiples, si el número de formaciones no excede de 10, poliposis cuando existen 10 y menos de 100 pólipos y poliposis difusa cuando son más de 100.

En cuanto al tamaño, predominan los pólipos pequeños, menores de 1 cm, aunque pueden alcanzar tamaños mayores. Del 60 al 70 % de los pólipos se localizan en regiones distales a la flexura esplénica, no obstante, es importante destacar que un número importante puede encontrarse en zonas más proximales del colon, por lo que es necesario realizar la exploración completa del órgano cuando se sospecha este diagnóstico.

Los pólipos pueden tener una presentación esporádica o familiar con un patrón de transmisión mendeliano variable, expresándose como pólipos difusos gastrointestinales. No obstante, la clasificación histológica es la más importante por las implicaciones pronósticas y terapéuticas, ya que algunas de estas lesiones se comportan como precancerosas (Cuadro 120.33).

Cuadro 120.33. Clasificación de los pólipos colorrectales

Pólipos submucosos:
- Pólipos linfoides.
- Leiomiomas.
- Neurofibromas.

Pólipos no neoplásicos:
- Pólipos hiperplásicos.
- Pólipos inflamatorios.
- Pólipos hamartomatosos.
- Pólipos juveniles.
- Pólipos de Peutz-Jeghers.
- Enfermedad de Cowdens.
- Mucosa colorrectal normal de configuración polipoide

Pólipos neoplásicos:
Benignos
- Adenomas:
  - Tubulares.
  - Vellosos.
  - Tubulovellosos

Malignos
- Carcinoma in situ (intramucoso).
- Carcinoma invasivo (atraviesa la muscularis mucosae).

La importancia de algunos tipos de pólipos radica en que son lesiones precursoras de cánceres colorrectales tras un tiempo de evolución variable entre 5 y 15 años.

Pólipos mucosos no neoplásicos

Pólipos hiperplásicos: es el tipo de pólipo no neoplásico más frecuente, con una prevalencia variable, según las series, de entre el 20 y 30 % suelen ser pólipos pequeños, rara vez exceden de 5 mm y son sésiles. Su localización habitual es la región distal del colon y el recto. Histológicamente se caracterizan por una proliferación de glándulas mucosas, sin atipias y carecen de riesgo de malignización, siempre que no contengan tejido adenomatoso. Excepcionalmente se observan en niños.

Pólipos inflamatorios: son secundarios a enfermedades inflamatorias intestinales que aparecen en la fase de regeneración y reparación de lesiones ulceradas; algunos autores los denominan seudopólipos. Pueden localizarse en cualquier segmento del colon. Su presentación es variable como pólipos pequeños que sobresalen en la luz del intestino, de menos de 1 cm de diámetro, o pueden ser grandes, irregulares, únicos, semejando una lesión maligna. Predominan en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn, aunque se ha descrito en la colitis por *Entoameba histolytica*, en la infección por *Balantidium coli* y en 15 al 35 % de los niños con enterocolitis necrosante. La sintomatología puede ser dolor abdominal, rectorragia, enteropatía perdedora de proteínas. No requieren seguimiento.

Hiperplasia linfoide del colon: la hiperplasia linfonodular del colon es más frecuente en niños que en adultos, por lo general, se identifican en los menores de 5 años. En la mayoría de los niños, esas lesiones se relacionan con una infección viral precedente, son benignas y autolimitadas, y representa una respuesta del tejido linfoide a estímulos químicos, infecciosos o traumáticos, pero a veces persisten en sujetos con inmunodeficiencia (deficiencia de IgA, hipogammaglobolinemia) y enfermedad de Hirschsprung. Son más notables en el recto, sigmoide y la porción descendente del colon. En la colonoscopia aparecen como nódulos submucosos pequeños (1 a 5 mm) umbilicados, ubicados generalmente en el colon, aunque puede ocurrir en el intestino delgado y con menor frecuencia en estómago y en algunas series explica hasta el 3 % de todos los casos de hematoquezia en menores de 4 años. Se cree que el mecanismo de la hemorragia rectal es el adelgazamiento de la mucosa superficial sobre el tejido linfático bajo estimulación antigénica.

Pólipos hamartomatosos

Pólipos juveniles: generalmente son pediculados aunque pueden ser sésiles, únicos y de localización rectal. Son los pólipos más frecuentes en la infancia. Se reportan varias formas de presentación de los pólipos juveniles: pólipo único o solitario, generalmente localizado en el colon y recto, sin antecedentes familiares positivos, y la poliposis juvenil del colon. Histológicamente son hamartomas constituidos por glándulas dilatadas que forman quistes rellenos de moco, motivo por el que se les conoce como pólipos de retención. Su tamaño varía de 5 a 30 mm, aunque pueden ser mayores, son de color rojo a café de superficie lisa, en ocasiones, ulcerada cubierta de moco.

Pólipo juvenil único o solitario: es la forma más frecuente de pólipo juvenil en la infancia, corresponde al 90 % de los pólipos de colon, la incidencia en la población general es de 1,4/100 000, se describe que del 1 al 2 % de los niños asintomáticos presentan pólipos juveniles.

En cuanto a la edad, es muy raro en el niño menor de 1 año y tiene una presentación bimodal, el primer pico entre los 2 y 5 años, con un nuevo aumento en la frecuencia en la segunda década de la vida alrededor de los 25 años. Se presentan en ambos sexos, aunque algunos autores reportan

ligero predominio del sexo masculino. El sangrado rectal indoloro es el síntoma más frecuente presente en 90 % de los casos, además, se puede manifestar por dolor abdominal, prolapso y protusión del pólipo a través del ano, anemia por deficiencia de hierro; otros síntomas menos frecuentes son el dolor después de la defecación, la diarrea y la constipación, expulsión de moco. Con el uso de la colonoscopia como medio diagnóstico en pediatría, han cambiado algunos conceptos que se tenían sobre el pólipo juvenil, es así como en la revisión de Poddar y colaboradores en 1998, que el 93 % de los pólipos fueron juveniles, en el 16,5 de los casos había de 2 a 5 pólipos, con el 85 % localizados en el sigmoide, y una recurrencia de 4,5 %. Lo anterior se confirma nuevamente con la revisión realizada por los autores en 2004, de 503 casos se encontró que el 98 % de los pólipos fueron juveniles y en 74,3 % estos estaban localizados en la región rectosigmoidea; en el 80,5 % de los casos el sangrado rectal fue el síntoma más frecuente de presentación. Lo reportado por estos autores confirman la necesidad de hacer colonoscopia completa a todo niño a quien se le haga el diagnóstico de un pólipo en el rectosigmoide o en estudio de todo paciente con sangrado rectal de causa dudosa. Cuando al realizar la colonoscopia completa se encuentra un solo pólipo, sin antecedentes familiares, la polipectomía endoscópica es suficiente como tratamiento y el paciente será dado de alta; pero si hay recurrencia de los síntomas, el niño debe ser estudiado nuevamente. El tratamiento es la polipectomía endoscópica con el fin de corregir la causa del sangrado y el dolor.

Síndromes de poliposis gastrointestinal

Las poliposis son entidades en las que hay más de un pólipo, generalmente son múltiples y pueden estar asociadas a manifestaciones sistémicas (Cuadro 120.34). Se presentan en cualquier parte del tubo digestivo. Este grupo de enfermedades se caracteriza por la existencia de múltiples pólipos gastrointestinales, generalmente en número superior a 100; pueden ser hereditarias o adquiridas, lo que unido a sus características histológicas es muy importante para determinar el riesgo de transformación maligna. Además, para realizar el diagnóstico diferencial de las distintas formas de poliposis, es importante determinar la distribución de los pólipos dentro del aparato gastrointestinal, sus características histológicas y la naturaleza y distribución de cualquier manifestación extraintestinal.

Síndrome de poliposis adenomatosa

Comprenden varias enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de cientos de pólipos adenomatosos en el colon y se distinguen por la presencia o ausencia de otras manifestaciones; por su elevado riesgo de degeneración maligna, obliga a un seguimiento estrecho y a realizar estudios de los familiares para prevenir el cáncer colorrectal. En pediatría, los adenomas gastrointestinales se consideran generalmente asociados a este síndrome.

Poliposis familiar del colon

Es una poliposis difusa que se hereda con carácter autosómico dominante, el más común de los síndromes poliposos adenomatosos, con una prevalencia que varía entre 1:5 000 a 1:17 000. Los individuos afectados presentan una mutación en el gen APC localizado en el brazo largo del cromosoma 5q21, es una proteína de 2 843 aminoácidos, con acción supresora sobre el crecimiento de tumores; su mutación o cambios predispone a la formación de adenomas. Se han descrito más de 300 mutaciones. En 25 al 30 % puede presentarse como una mutación espontánea, y en estos casos no se encuentran antecedentes familiares. Puede identificarse en niños, casi siempre después de los 10 años, aunque se han observado en niños hasta de 2 años de edad, incluso se han descrito en lactantes. Afecta por igual a ambos sexos y aparece en 1 de cada 8 300 nacimientos.

Se caracteriza por la presencia de cientos o miles de pólipos adenomatosos distribuidos por todo el colon, con tendencia a concentrarse en hemicolon izquierdo y en el recto; se considera que 100 es el número adecuado que debe utilizarse para distinguir la poliposis colónica familiar de los adenomas múltiples. Suelen ser de pequeño tamaño, menores de 0,5 mm, y pueden ser sésiles o pediculados. Histológicamente presentan aspecto lobulado, las glándulas son tubulares con elongación de las células del epitelio, núcleo hipercromático y depleción de mucina; frecuentemente se observa mitosis. La aparición de pólipos se inicia en la adolescencia y esta posibilidad aumenta con la edad; el riesgo de desarrollar carcinoma de colon y recto es del 100 %. Independientemente de que su localización clásica es en el colon, se ha descrito la existencia de pólipos en intestino delgado y estómago.

La edad media de desarrollo de los adenocarcinomas es alrededor de los 25 años, con la aparición de sintomatología (hemorragia gastrointestinal y dolor abdominal) alrededor de los 30 años, el paciente más joven reportado con cáncer de colon asociado a poliposis adenomatosa familiar fue de 8 años de edad, se plantea que en la edad adulta la evolución al adenocarcinoma en los pacientes no tratados es del 100 %, entre la cuarta y quinta década de la vida. El 1 % de los cánceres colorrectales se originan a partir de una poliposis adenomatosa familiar (PAF).

Existe una variante de poliposis adenomatosa familiar atenuada en la cual hay menor cantidad de pólipos e incluso pueden existir pólipos planos, con tendencia a la malignización más tardíamente.

Cuadro 120.34. Clasificación de pólipos y síndromes de poliposis gastrointestinales en niños

Nombre	Histología	Localización	Herencia	Riesgo CCR	Neoplasias asociadas	Padecimientos asociados
Pólipos juveniles de retención inflamatoria	Hamartoma	80 % parte distal del recto	Se desconoce	No	No	Anemia
Adenomas	Adenoma	Variable	Se desconoce	Sí	No	Ninguno
Poliposis juvenil del colón	Hamartoma con menor frecuencia adenomas	Colon, estómago, intestino delgado	Autosómica dominante o esporádica cromosoma 18 SMAD4/DPC4	Sí 2-10 %	Riesgo carcinoma, estómago, duodeno, páncreas	Poliposis adenomatosa del colon
Síndrome de Peutz-Jeghers	Hamartomas con tejido adenomatoso	Intestino delgado, estómago y colon	Autonómica dominante	Si 2-13 %	Gastrointestinal y ovario	Pigmentación bucal de mucosas y dedos
Enfermedad de Cowden	Hamartomas	Esófago, estómago, I. delgado y colon	Autonómica dominante	No	Mama y tiroides	Hamartomas osteocutáneos y pulmonares
Síndrome de Cronkhite-Canada	Hamartomas	Colon , estómago, intestino delgado	No hereditaria	Sí		Alopecia, onicodistrofica, hiperpigmentación
Poliposis adenomatosa familiar (PAF)	Adenomas vellosos y mixtos	Colon	Autosómica dominante APC cromosoma 5	Sí 100 %	Intestino delgado, páncreas, estómago, tiroides	Ninguno
Síndrome de Gardner	Adenomas vellosos y mixtos	Colon, estómago, intestino delgado	Autosómica dominante	—	Periampular duodenal	Osteomas,quistes desmoides dientes supernumerarios
Síndrome de Turcot	Adenomas vellosos y mixtos	Colon	Autosómica dominante	—	SNC	Neoplasia cerebral, manchas café con leche

SINTOMATOLOGÍA

Los pacientes pueden presentarse con síntomas variables, como rectorragia, diarrea, dolor abdominal, cambios en el hábito intestinal y anemia por deficiencia de hierro. Un pequeño número de pacientes presentan manifestaciones extraintestinales (malformaciones dentarias, tumores óseos o del sistema nervioso central),

En edad temprana, el paciente puede permanecer asintomático, e incluso después que el colon se halla lleno de pólipos, los síntomas, en ocasiones, son mínimos o no existen, por lo que muchos enfermos asintomáticos son diagnosticados al estudiar a los familiares de un paciente portador de la poliposis.

DIAGNÓSTICO

El método ideal para el diagnóstico es la detección de la secuencia de la mutación en el DNA; de no ser posible este examen, el diagnóstico se realiza con el hallazgo de los pólipos en la colonoscopia y el estudio histológico que confirma la presencia de adenomas.

Al diagnosticar a un enfermo de poliposis adenomatosa familiar es imperativo el estudio de todos sus familiares, aunque estén asintomáticos, para confirmar o descartar la afectación en ellos y realizar un tratamiento adecuado, lo que se realiza mediante investigación proctosigmodoscópica y enema opaco con doble contraste.

Es necesario realizar un diagnóstico diferencial con la hiperplasia linfoide en niños, con la poliposis juvenil difusa y pólipos inflamatorios y linfoides múltiples mediante un estudio histológico de los pólipos.

TRATAMIENTO DE LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

Ya que el promedio entre la aparición de los pólipos y el desarrollo de cáncer es variable entre los 5 y los 15 años, el tratamiento quirúrgico debe realizarse aún cuando los pacientes estén asintomáticos. La técnica más aceptada

es la proctocolectomía con anastomosis íleo-anal, la colectomía subtotal con anastomosis íleo-rectal se realiza cuando no es posible la técnica anterior y obliga al seguimiento endoscópico del recto con polipectomía de las lesiones que puedan aparecer.

Cribado y seguimiento: en los individuos de riesgo por tener antecedentes familiares de PAF, se debe realizar el estudio genético a todos los familiares de primer grado; si es negativo, el paciente se puede dar de alta y considerar la posibilidad de realizar colonoscopia en la adolescencia, de no contarse con este estudio, se realizará un cribado anual con sigmoidoscopia desde los 12 años hasta los 40 y posteriormente cada 3 años. Si se detectan adenomas en número menor o igual a 10, se realizará polipectomía endoscópica de todas las lesiones, y en el caso de no existir displasia grave ni cáncer, se establecerá un plan de seguimiento colonoscopico individualizado. Si el número de pólipos es mayor de 10, está indicado el tratamiento quirúrgico profiláctico.

Por otra parte, es conveniente hacer una endoscopia alta cada 1ó 3 años para detectar pólipos gastroduodenales a partir de los 20 años de edad.

Se ha utilizado tratamiento medicamentoso con antiinflamatorios no esteroideos tipo sulindac que logra reducir el número y el tamaño de los pólipos, aunque no consigue su regresión completa; y la recurrencia tras la supresión del tratamiento es la norma. Por tanto, solo estaría indicado en los pacientes más jóvenes en espera de ser intervenidos y en aquellos sometidos a colectomía subtotal, hayan o no recidivado los pólipos en el muñón rectal.

En la PAF el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal varía de acuerdo con la edad así: a los 10 años es del 15 %, a los 20 años del 75 % y para los 30 años es del 90 %. Se consideran signos de alarma que hacen pensar en la evolución hacia un adenocarcinoma la presencia de sangramiento rectal, pérdida de peso, astenia, anorexia y obstrucción intestinal.

Síndrome de Gardner: es una variante de la PAF, se caracteriza por la tríada de poliposis intestinal, osteomas y tumores de los tejidos blandos, aunque solo ocasionalmente el paciente se presenta con la tríada completa. Se hereda con carácter autosómico dominante.

Los pólipos se localizan sobre todo en el colon, aunque pueden afectar el estómago e intestino delgado (sobre todo en región periampular) pueden verse pólipos ademomatosos, y no es infrecuente la presentación de cáncer duodenal. La hiperplasia linfoide del íleon terminal también se ha descrito.

Para realizar el diagnóstico diferencial es importante reconocer las manifestaciones extraintestinales.

Las lesiones óseas incluyen exostosis y osteomas, sobre todo al nivel del cráneo, mandíbula, huesos largos y costillas; especialmente en la mandíbula de estos pacientes existe una elevada incidencia de densidades radiopacas o microosteomas.

En los tejidos blandos, se presentan quistes epidermoides, fibromas, lipomas fibromatosis mesentérica y tras intervenciones quirúrgicas, heridas fibromatosas y tumores dermoides. También existen alteraciones dentales (dientes supernumerarios y quistes mandibulares) e hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, se ha descrito mayor frecuencia de adenomas adrenales, cáncer de tiroides, vías biliares e hígado.

Síndrome de Turcot: también se considera una variante genética de la PAF, descrita por *Turcot* en 1959, que probablemente se hereda de forma autosómica recesiva. Los individuos afectados presentan una mutación en el gen hPMS2 del cromosoma 5 y se caracteriza por la asociación de adenomas colorrectales con tumores cerebrales malignos, especialmente glioblastoma multiforme. Todos los tumores se han presentado en niños antes del desarrollo de la poliposis. La sintomatología se inicia para el período de la adolescencia y el paciente puede consultar por síntomas gastrointestinales o neurológicos, la mortalidad es alta y se debe a los trastornos neurológicos.

Por último, el síndrome del adenoma plano hereditario también se considera una variante genética de la PAF, con adenomas localizados preferentemente en colon proximal, con número variable de 2 a 100 y una edad media de desarrollo de cáncer colorrectal más tardía, en torno a los 55 años.

Síndromes de poliposis hamartomatosa: los dos tipos más importantes de pólipos hamartomatosos son: los juveniles y los de Peutz Jeghers, que se describen a continuación:

Síndrome de poliposis juvenil: se trata de pólipos en niños que difieren de los adenomas verdaderos por su estructura y significación clínica. Suelen denominarse a veces pólipos de retención. La diferencia entre poliposis juvenil coli y la poliposis juvenil generalizada es muy estrecha y la diferencia está en la localización de los pólipos. El síndrome de poliposis juvenil generalizada es una entidad autosómica dominante caracterizada por múltiples pólipos de tipo hamartomatoso en el aparato gastrointestinal, pueden ser familiares o esporádicos, con historia familiar del 20 al 50 % de los casos.

FRECUENCIA

La mayor incidencia de estos pólipos aparece en niños con edades comprendidas entre 3 y 6 años, y posteriormente hay un aumento en la incidencia de estos pólipos a los 25 años. Es más frecuente en niños que en niñas.

CAUSA Y PATOLOGÍA

Las formas hereditarias de la poliposis juvenil se transmite de forma autosómica dominante con penetrancia completa; por lo general, se plantea que presentan una mutación en el gen SMAD / DPC4, localizado en el cromosoma 18q21.1 que codifica un mediador citoplasmático en la transformación de crecimiento (factor beta), también en otros pocos pacientes se ha descrito mutación en el gen supresor PTEN localizado en el gen 10q23.3. Se caracteriza por la presencia de 25 o más de 100 pólipos hamartomatosos, con un tamaño de 1 a 50 mm y diámetro de 1 a 2 cm muchos de ellos con componentes adenomatosos o adenomas sincrónicos, lo que incrementa el riesgo de degeneración maligna entre la tercera y cuarta década de la vida.

La localización más frecuente de estos pólipos es el recto, alrededor del 75 %, sigmoideo, y pueden aparecer en cualquier sitio del colon, es frecuente que se descubran en el tacto rectal. En los casos de poliposis juvenil generalizada pueden localizarse en recto, colon, intestino delgado y estómago.

Desde el punto de vista microscópico el pólipo en la infancia se caracteriza por exceso de estroma conectivo y por la ausencia de atipia epitelial, aunque ya se ha descrito la presencia de cambios adenomatosos o hiperplasia en pólipos juveniles.

SINTOMATOLOGÍA

Los síntomas aparecen en la primera década de vida (entre los 2 y los 9 años de edad, aunque se han encontrado pólipos en edades tan tempranas como 3 meses), en algunos casos pueden ser asintomáticos. Los síntomas son secundarios a la inflamación, ulceración, hemorragia, torsión y autoamputación de los pólipos. La rectorragia no dolorosa, después de la defecación, es el síntoma más frecuente y puede estar asociada a la expulsión del pólipo con las heces. Otros síntomas como las diarreas, dolor al defecar, estreñimiento y heces con moco, son menos frecuentes.

Las hemorragias periódicas pueden dar lugar a anemia, malnutrición y retraso en el crecimiento. Recientemente se ha descrito la asociación de una enteropatía perdedora de proteínas con pólipos juveniles, aunque esta asociación es muy rara.

Alrededor del 20 % de los pacientes con poliposis juvenil, tienen otros defectos congénitos como tumores cardíacos, malrotación intestinal, divertículo de Meckel y anomalías en la forma y tamaño craneal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece mediante la colonoscopia, que permite además, la realización de la polipectomía endoscópica para el examen histológico del pólipo y llegar al diagnóstico de certeza. En los casos en que no es posible realizar colonoscopia, la radiología de colon contrastada puede ayudar a establecer el diagnóstico. El estudio genético es otro elemento que puede ayudar a establecer el diagnóstico aún antes de la aparición de las lesiones.

TRATAMIENTO

Hasta hace poco, todos los pólipos juveniles se consideraban benignos. No obstante, durante los últimos años se han publicado muchos informes sobre individuos con poliposis juvenil del colon, e incluso un pólipo juvenil único, con la aparición simultánea o subsecuente de adenomas o adenocarcinoma, esto le ofrece especial importancia al seguimiento de estos pacientes, ya que se han reportado cambios adenomatosos con displasia en el 11 % de los casos, lo que justificaría la posibilidad de evolución a la malignidad. Con los pólipos generalizados juveniles también hay riesgo de carcinoma de estómago, duodeno o páncreas.

Los familiares en primer grado de los pacientes con poliposis juvenil se deben evaluar con colonoscopia después de los 12 años de edad, aunque se encuentren asintomáticos, y si esta es negativa, se debe continuar con evaluaciones cada 3 años. El tratamiento incluye colonoscopia periódica con resección de todos los pólipos. Se considerará la posibilidad de colectomía, en los mayores de 12 años cuando los pólipos sean tan numerosos que no sea posible su resección o en presencia de cambios adenomatosos. Además, se debe realizar la endoscopia digestiva alta y el tránsito intestinal. En pediatría no está claro el papel de los antinflamatorios no esteroideos inhibidores de la ciclooxigenasas (COX-2). El sulindac, que ha tenido ciertos beneficios en la poliposis adenomatosa coli, no previene la formación de nuevos pólipos en la poliposis juvenil coli.

Síndrome de Peutz-Jeghers: es un síndrome autosómico dominante, caracterizado por la asociación de poliposis gastrointestinal con hiperpigmentación mucocutánea peribucal que, en ocasiones, afecta también a las manos, pies y regiones perianal y genital. Se trasmite por un gen supresor STK11/LKB1 (serina, treonina kinasa) localizado en el cromosoma 19p13.3, pero la función celular de LKB1 no se ha establecido. Los pólipos son hamartomatosos, algunos con mezcla

de tejido adenomatoso, en número inferior a 100 y localizados principalmente en intestino delgado, aunque también pueden asentar en estómago y colon. En ocasiones, la poliposis es generalizada, afectando todo el aparato gastrointestinal.

SINTOMATOLOGÍA

Entre los síntomas, es frecuente la rectorragia, que pueden presentar hematemesis cuando los pólipos son gástricos o duodenales; y cuando son de gran tamaño pueden producir cuadros de intususcepción y obstrucción intestinal, que se manifiesta por dolor cólico abdominal severo y recurrente.

Las manchas melánicas son lesiones pequeñas, ovales o redondas y de color oscuro, marrón o negro. La pigmentación de los labios es la más llamativa, pero tiende a desaparecer con la edad y no es infrecuente en personas que no tienen este síndrome. Se presenta en el 80 % de los casos y es muy útil para el diagnóstico. El 5 % de los pacientes no presentan pigmentación cutánea y entre el 10 y el 20 % pueden no tener antecedentes familiares positivos. (Figs.120.22).

Los pólipos son hamartomatosos, de 0,1 a 3 cm con tendencia baja a malignizarse. Pueden existir otras alteraciones asociadas como pólipos nasales, bronquiales y vesicales, acropaquia y tumores quísticos de ovario.



Fig. 120.22. Síndrome de Peutz-Jeghers. Pigmentación café con leche en el labio superior.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha de este síndrome se basa en las manifestaciones clínicas y en el examen radiológico, que debe realizarse en todo el aparato gastrointestinal, pero el diagnóstico definitivo se lleva a cabo mediante el estudio histológico del pólipo extirpado por duodenoscopia, yeyunoscopia, colonoscopia o laparotomía.

TRATAMIENTO

La degeneración maligna de los pólipos no es frecuente (2 al 13 %), pero aún así presentan un riesgo casi 20 veces mayor que la población general de cáncer de estómago, intestino delgado, colon, páncreas, ovario, endometrio, testículo y mama. En estos individuos, se debe realizar seguimiento endoscópico, individualizado de por vida, con resección colonoscópica de los pólipos detectados e, incluso, resección quirúrgica de los pólipos grandes con base ancha. Por último, es importante el cribado de las neoplasias extraintestinales.

Teniendo en cuenta el riesgo de las complicaciones y la malignización relacionada con el síndrome de Peutz-Jeghers, algunos autores, basados en las recomendaciones de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA), han sugerido recomendaciones para niños: endoscopia digestiva alta, cada 2 ó 3 años a partir de los 10 años de edad; colonoscopia cada 3 años, después de los 25 años, evaluación del intestino delgado en caso de síntomas referidos o cada 5 años a partir de los 10 años de edad, sangre oculta en heces fecales cada año; evaluación clínica mamaria cada año, después de los 25 de edad; mamografía cada año después de los 35 años; ecografía abdominal y pélvica cada año, después de los 25 años; citología vaginal cada 2 años después de los 25 años y suspender el control si a los 30 años no hay pigmentación de piel o mucosas, ni pólipos (Cuadro 120.35).

Cuadro 120.35. Recomendaciones a largo plazo en la atención de los pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers*

Proceder	Inicio (años)	Frecuencia
Endoscopia digestiva alta	10	Cada 2-3 años
Colonoscopia	25	Cada 3 años
Rayos X de intestino delgado	10	Con síntomas o cada 5 años
Examen de mama	25	Anualmente
Ecografía abdominal y pélvica	25	Anualmente
Citología vaginal	25	Cada 2 años

*Recomendaciones modificadas de la Asociación americana de Gastroenterología.

Enfermedad de Cowden

Se trata de una poliposis gastrointestinal con hamartomas orocutáneos, es un desorden autonómico dominante que usualmente se presenta entre los 10 y 30 años. Los pólipos pueden encontrarse en cualquier parte del aparato gastrointestinal incluyendo el esófago.

El incremento de tejido conectivo, así como la hiperplasia glandular caracterizan estos pólipos como hamartomatosos. No presentan aumento de la incidencia de las neoplasias gastrointestinales.

Las manifestaciones extraintestinales incluyen hamartomas orcutáneos y pulmonares. Se han descrito lesiones malignas de mama y tiroides en mujeres.

Poliposis gastrointestinal no familiar

Ocasionalmente pueden encontrarse pólipos múltiples gastrointestinales, sin presentar una base familiar.

Síndrome de Cronkhite-Canada

Descrito por primera vez en 1955 por Cronkhite y Canadá. Es un síndrome de poliposis no familiar, caracterizado por la presencia de poliposis gastrointestinal difusa, alopecia, hiperpigmentación y onicoatrofia. Los pacientes son de mediana edad, se presentan con enfermedad progresiva consistente en diarrea crónica, enteropatía perdedora de proteínas y anomalías intertegumentarias asociadas.

La diarrea se debe a la combinación de una deficiencia de disacaridasas y sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado.

Los pólipos son más frecuentes en intestino delgado, pero también pueden aparecer en estómago y colon. Inicialmente, se pensó que los pólipos eran adenomas, pero actualmente se sabe que aquellas lesiones son un tipo de pólipos inflamatorios (de retención) con glándulas quísticas dilatadas, las cuales recuerdan a los pólipos juveniles o de retención. Se han publicado algunos casos en los que ha aparecido cáncer de colon.

El síndrome de malabsorción es progresivo en muchos de los pacientes, y el pronóstico es desfavorable, ya que no hay tratamiento específico. En la literatura, se ha reportado diferentes tipos de tratamiento: antibióticos, soporte nutricional, esteroides, antagonista de los receptores de la histamina y cirugía ya sea gastrectomía o colectomía con resultados variables.

Bibliografía

Anomalías del desarrollo del intestino delgado

Behrman: Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed., Copyright © Elsevier, 2004.

Davenport M: ABC of general surgery in children. Surgically correctable causes of vomiting in infancy. Br Med J 1996; 312:236.

Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 6th Ed, W.B. Saunders Co., 1998.

Neal MR, Sciberi JJ, et al. Neonatal ultrasonography to distinguish between meconium ileus and ileal atresia. J Ultrasound Med 16:263,267, 1997.

Wesson DE, Graham H. The Intestine. Chapter 30. Congenital Anomalies. In: Allan Walker W, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB editors., Pediatric Gastrointestinal Disease, Pathophisiology, Diagnosis, Management. B.C. Decker, Philadelphia 2000:424-34.

Diarreas crónicas: Concepto, patogenia y clasificación.

Barbieri D, Ling Koda YK Diarréia crónica: conceito, mecanismos fisiopatológicos e classificao. En: Diarrea crónica na infancia. Sao Paulo: Servier, 1986: 37-40.

Cruz M, Lambruschini N. Diarrea crónica o prolongada. Colitis ulcerosa. Enfermedad de Crohn. En: M. Cruz, Tratado de Pediatría. Barcelona: España, 1994: 1178-190.

Riley SA, Marsch MN Mala digestión y malabsorción. En: Sleisenger & Fordtran. Editores. Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana, 2000: 1609-32.

Roy CC, Silverman A, Alagille D. Malabsorption Syndrome In: Pediatric Clinical Gastroenterology. St. Louis: Mosby, 1995: 299-61.

Schmitz J. Maldigestion and Malabsorption In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB. Editors. Pediatric Gastrointestinal Diseases. Hamilton, Ontario, B.C. Decker Inc., 2000: 46-58.

Thomas AG. Chronic diarrhea. In: Walker-Smith JA, Hamilton JR, Walker WA. Hamilton. Editors. Practical Pediatric Gastroenterology. Ontario, B.C. Decker Inc., 1996: 70-81.

Ulshen A. Trastornos de malabsorción. En: Nelson. Editor. Tratado de Pediatría. México DF: McGraw-Hill Interamericana Ed., 2001: 1270-84.

Diarrea crónica inespecífica o Diarrea funcional.

García JI, de Manueles J. Diarrea crónica inespecífica. Síndrome de colon irritable. En: Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. SEGPHNP Madrid: Ergon, 2004: 79-85.

Gryboski J y Walker WA. Síndrome de diarrea crónica inespecífica en la niñez. En: Problemas gastrointestinales en el lactante. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana, 1985: 574-75

Ling Koda, YK. Sindroma do colo irritable. Diarrea crónica na infancia. Barbieri D y YK Ling Koda. Sao Paulo: Sarvier: 1986: 222-26.

Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ, Staiano A. Childhood functional gastrointestinal disorders. Gut 1999; 45(suppl II):1160-68

Roy CC, Silverman A, Alagille D. Chronic nonspecific diarrea. In: Pediatric Clinical Gastroenterology. St. Louis, Mosby, 1995:259-62.

Métodos auxiliares para el diagnótico:

Codoceo R y Perdomo M. Interpretación del laboratorio en gastroenterología. En: Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. SEGHNP. Madrid: Ergon, 2004: 241- 55.

Díaz-Rubio J, Intestino I. Plan de Actualización en Gastroenterología. Madrid: Ed. Med. Internac. 1987: 31-45.

Douwes AC. Investigation for malabsorption síndromes. In: JP Butts and EM Sokal, editors. Management of Digestive and Liver disorders in infants and children. Amsterdam: Elsevier Sc. Publ. 1993:251-63.

Rodríguez Fraga B, Sagaró González E, Pérez Ramos E. Valor de la premedicación con diazepán y metoclopramida por vía endovenosa en la realización de la biopsia intestinal per-oral en niños. Rev Cub Enf 1985; 1:203-12.

Roy CC, Silverman A, Alagille D. Malabsorption syndrome. Pediatric Clinical Gastroenterology. St. Louis: Mosby, 4th , 1995: 299-61.

Valdés Landaburo R, Sorell Gómez L, Sánchez Pérez F, Fragoso Arbelo T. Marcadores serológicos en el seguimiento de niños celíacos. Medicentro (Villa Clara) 1005; 9 (2): publicación electrónica.

Enfermedad celíaca

Blanco-Rabassa E, Sagaró E, Fragoso T, Castañeda C y Valenti J. Enfermedad Celíaca. Estudio de 36 casos. Rev Cub Ped 1975; 47: 209-29.

Blanco-Rabassa E, Castañeda C. Fragoso T, Sagaró E. Enfermedad Celíaca. Presentación de 3 hermanas. Rev Cub Ped 1975; 47: 231-237

Blanco-Rabassa E, Sagaró E, Fragoso T, Castañeda C, Grá B. Prueba de tolerancia al gluten en la enfermedad celíaca. Rev Cub Ped 1979; 51: 41-51.

Blanco-Rabassa E, Sagaró E, Fragoso T, Castañeda C, Grá B. Demostración de la Enfermedad Celíaca en Cuba. Bol Hosp Inf Mex 1980; 37:689-05.

Blanco-Rabassa E, Sagaró E, Fragoso T, Castañeda C, Grá B. Celiac Disease in Cuban children. Arch Dis Childhood 1981; 56: 128-31.

Castañeda C. Enfermedad celíaca en la infancia. Puesta al día. Arch. Gastroent Rep. Dom. 1998; 6: 1-3: 41-53.

Celiac Disease Working Group: Fassano A, Araya M, Bhatnagar S, Cameron D, Catassi C, Dirks M, Mearin ML, Ortigosa L, Phillips A. Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Consensus. Report on Celiac Disease. J. Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 47: 214-9.

Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease Nature Medicine 1997; 3, 7: 797 - 801.

Donat E, Ribes-Koniinckx C, Polanco I. Enfermedad celíaca. En: Tratamiento en Gastroenterología pediátrica, Hepatología y Nutrición . Cap. 9, Madrid: Ergon, 2004: 87-98.

Farrell RJ, Kelly CP Celiac Sprue N Engl J Med 2002:; 346(3):180-88.

Fragoso T, Díaz T, Pérez E, Milán R, Luaces E. Importancia de los aspectos psicosociales en la enfermedad celíaca. Rev Cubana Med Gen Integr 2002; 18(3). http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol 18_3_02/mgi07302.htm

Green P, Jabri B. Coeliac disease The Lancet 2003; 362: 383-391

Lejarraga H, Caíno S, Salvador A, De Rosa S. Normal growth velocity before diagnosis of celiac disease. J. Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30: 552 - 556.

Ortigosa L. La enfermedad celíaca en el año 2006. Revisión y actualización. GASTROHNUP 2006; 8 (1): 34-44.

Malabsorción de carbohidratos

Castañeda C, Sotto A, Aragonés E, Villasana E. Malabsorción de lactosa en la colitis ulcerativa idiopática. Rev Cub Med 1974; 13: 339-43.

Rodríguez MF, Sánchez .Intolerancia a hidratos de carbono. En: Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Madrid: Ergon, 2004: 163-69.

Sotto A, Castañeda C. Empleo del yogur y quesos en el tratamiento de pacientes con malabsorción de lactosa. . Rev Cub Med 1974; 13: 367 - 373.

Sterchi EE. Congenital deficiencies of microvillus membrane enzymes. In: Management of Digestive Diseases and Liver Disorders in infants and children. Amsterdam: Elsevier Sc. Publ. 1993: 205-14.

Roy CC, Silverman A, Alagille D. Carbohidrate intolerance. In: Pediatric Clinical Gastroenterology, St. Louis: Mosby, 4th Ed. 1995: 287- 98.

Polanco I. Y Martín M. Diagnóstico de la Enfermedad celíaca. Pediátrika 2003; 4: 26-29.

Ruíz AI, Molina M, Sarría J, Prieto G, Polanco I. Enfermedades autoinmunes asociadas ala enfermedad celíaca. Pediátrica 2003; 4: 40-45.

Sagaró E, Fragoso T, Castañeda C, Ruiz A. Seguimiento a largo plazo de pacientes celíacos. Rev Cub Ped 1986;58(5):631-638.

Sierra E. Epidemiología de la enfermedad celíiaca. Pedátrika 2003; 23, 4: 13-16.

Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. Nature Reviews 2002; 2: 647-55.

Troncone R, Bhatnagar S, Butzner D, Cameron D, Hill I, Hoffenberg et al. Celiac disease and other immunologically mediated disorders of the gastrointestinal tract. Working Group Report of the Second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol 2004; 39(Suppl 2): S601-10.

Valdés Landaburo R, Pérez Díaz Y, Madrigal Echemendía M. Necesidades de atención multidisciplinaria al niño celíaco. Medicentro Electrón. [serie en

Internet]. 2005 [citado 10 abril 2008];9(4 Supl 1):[aprox. 3 p.]. Disponible en: http://www.vcl.sld.cu/sitios/medicentro/pdf/Sumario/Ano%202005/v9supl05/d18.pd.

Sobrecrecimiento bacteriano

Castañeda C. Ecosistema Intestinal. En: Velasco CA, Ed. Enfermedades Digestivas en el Niño, Cali: Fireva, 2003: 29-33.

Castañeda C. Los probióticos en las diarreas. En: Calva R, Ed. Gastroenterología Pediátrica y Nutrición. México: Mc Graw Hill, 2003: 461-65.

Castañeda C, García E, Santa Cruz M, Fernández M. Efectos del Saccharomyces boulardii en niños con diarrea crónica, en especial causada por giardiasis. 1995; 2: 166-70.

Delmée M, Buts JP. Clostridium difficile-associated in children. In: Buts JP and Sokal EM, Eds. Management Digestive of liver disorders in infants and children. Amsterdam: Elsevier Sc Publ. 1993: 371-79.

Fragoso T, Blanco-Rabassa E, Sagaró E, Castañeda C, Achon R. Síndrome de asa ciega durante una esclerodermia intestinal. Rev Cub Ped 1979; 51: 475-82.

Fragoso T, García Y, Sagaró E, Valdés-Dapena M. Microflora intestinal y diarrea persistente. Arch Dom Ped 1995;31(1): 22-31.

García Y, Fragoso T, Valdés-Dapena M, Sagaró E, Gorrín N. Estudio de la microflora intestinal en niños con diarrea aguda y persistente. GEN 1994;48(4):236-44.

Li E. Bacterial overgrowth. In. Yamada T Texbook of Gastroenterology. Philadelphia: JB Lippincott, 2th Ed., 1995: 1673-80.

Lichtman SN. Bacterial Overgrowth. In: Walker A, Durie P, Hamilton R,Walker-Smith JA, Watkins JB. Hamilton, Eds. Pediatric Gastrointestinal Disease. London: BC Decker, 3th. Ed. 2000: 569-82.

Roy C C, Silverman A, Alagille D. Malabsorption syndrome, Bacterial overgrowth of the small bowel. In: Roy CC, Silverman, Alagille D, Eds. Pediatric Clinical Gastroenterology. St. Louis: Mosby, 1995: 337-43.

Ulshen M. Trastornos de malabsorción: Síndrome del asa inmóvil. En: Nelson Ed. Tratado de Pediatría. México: Mc Graw Hill Interamericana, 16 ed. 2001: 1276.

Vandenplas I, Castañeda C, Ramírez-Mayans J. Consensus acerca el uso de probióticos en pediatría. Rev Enf Infecc Ped (Mex) 2002; 60(XV): 144-53.

Yamashiro Y, Castañeda C, Davidson G, Gibson G, Penna FJ, Mack D, Splawski J. Biotherapeutic and nutraceutical agents: Working Group Report of the Second World Congress of Pediatric Gatroenterology, Hepatology and Nutrition. J.Pediatr. Gastroenterol Nutr 2004, 39 (Suppl 2): S596- S600.

Esprue tropical

Dobbins III WO. Chronic infection of the small intestine. Tropical Sprue. In: Yamada T, Ed. Textbook of Gastroenterology. Philadelphia, 1995:1631-43.

Farthing MJG. Maalbsorción tropical y diarrea tropical. En: Sleisenger & Fordtran Eds. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Buenos Aires: Ed. Med Panamericana. 6 th, 2000: 1689-700.

Roy CC, Silverman A, Alagille D. Maalbsorption syndrome. In: Pedatric Clinical Gastroenterology. St. Louis: Mosby, 4th Ed, 1995: 299 - 361.

Ulshen M. Trastornos de malabsorción. Esprue tropical. En: Nelson. Ed. Tratado de Pediatría. México: Mc Graw Hill, 16 ed., 2001:1270-84.

Enteropatía perdedora de proteínas

Blanco-Rabassa E, Castañeda C, Fragoso T, Sagaró E. Enteropatía exudativa en el curso de la enfermedad celíaca. Rev Cub Ped 1975; 47: 239-45.

Buts JP, van Caillie-Bertrand M, Bochner A. Protein-losing enteropathies. In: Buts JP, Sokal EM, Editors, Management Digestive of liver disorders in infants and children. Amsterdam: Elsevier Sc Publ., 1993:297-05.

Calva R. La enteropatía perdedora de proteínas en varicela. En: Calva R, Ed. Gastroenterología Pediátrica y Nutrición. México: Mc Graw Hill, 2003:315- 17.

Camarero C. Enteropatías pierde proteínas. En: Tratamiento en Gastroenterología pediátrica, Hepatología y Nutrición. Madrid: Ergon, 2004:171-75.

Carvalho L. y Machado MI. La gastroenteropatía con pérdida de proteínas. En: Calva R, editor. Gastroenterología Pediátrica y Nutrición. México: Mc Graw Hill, 2003:307-14.

Florent C, L'Hirondol C, Desmazeeres C, Aymes A, Berneer JJ. Intestinal clerarance of alpha-1-antitrpsin. A sensible method for the detection of protein-losing enteropathy. Gastroenterology 1981;777-80.

Heresbach D, Raoul JL, Genetet N, Noret P, Siproudhis L et al. Immunologycal study in primary intestinal lymphangiectasia. Digestion 1994; 55:59-64.

Misery L, Lachaux A, Chambon M, Faure M, Clandy A. Maladie de Waldman. Lymphangiectasies intestinales primitives. Ann Dermatol Venéreol. 1996;123: 567- 68.

Seidman E. Protein-losing gastroenteropathy.. In:. Roy CC, Silverman and Alagille D, editors. Pediatric Clinical Gastroenterology. St. Louis: Mosby, 1995:362-67.

Alergia a las proteínas de la leche de vaca

Lozano de la Torre MJ y Lorente F. Mesa Redonda: Alergia e intolerancia alimentaria. Bol. Pediatr (Soc. Ped. Asturia, Cantabria y Castilla León) 1999; 39: 172-180.

Plaza AM Alergia a proteínas de leche de Vaca. En: Tratado de Alergología Pediátrica. Cap. 16, Madrid: Ed. Ergon, 2002, 1ra. ed. 353-368.

Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: Clasification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. J. Pediatr Gastroenterol Nutr 2000, Suppl 30: 587-594.

Sojo A. y Vitoria JC Reacciones adversas a alimentos. Alergia/ intolerancia a proteínas. En: Tratamiento en Gastroenterología pediátrica, Hepatología y Nutrición. Madrid: Ed. Ergon, 2004, 19-30.

Stern M. Allergic enteropathy/food allergy. En: Pediatric Gastrointestinal Disease. Walker A, Durie P, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, editores, Ontario: BC Decker Inc. Hamilton, 2000. p: 746-762.

Alergia alimentaria gastrointestinal

American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Soy protein-based formulas: Recommendation for use in infant feeding. Pediatrics 1998;101:148-53

Baron Ml. Assisting families in making appropriate feeding choices: cow's milk protein allergy versus lactose intolerance. Pediatr Nurs 2000; 26(5): 516-20.

Bellioni-Bruscino B et al. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 1999;103:191-14

Burks W. Current understanding of food allergy. Ann N Y Acad Sci 2002; 964:1-12.

Chandra RK. Food allergy: a live tiger or a paper tiger? Nutr Res 1999;19 1-2.

De Boissieu D et al. Multiple food allergies: a possible diagnosis in breastfed infants. Acta Pediatr 1997; 86: 1042-1046.

ESPGAN Committee on Nutrition. Comment on antigen-reduced infant formulae. Acta Paediatr 1993; 82:314-19.

Faunae AO. Oral tolerance and sensitization/ Immunorregulación after feeding of ovalbumin and cow's milk. (Doctor of Philosophy). London: London; 1999.

Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, Hill DJ. Cow's milk allergy in infancy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002;2: 217-225.

Hoffman KM, Sampson HA. FERUM specific-IgE antibodies to peptides detected in casein hydrolysate formula. Pediatr Allergy Immunol 1997;8:185-9.

Rance F. Skin tests for the diagnosis of food allergy. Rev Mal Respir 2002;19(2): 258-259.

Sampson HA and Metcalfe DD. Food allergies. JAMA 1992; 268: 28-40.

Sicherer SH. The impact of maternal diets during breastfeeding on the prevention of food allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002; 2(3):207-210.

Strobel S, Ferguson A. Immune responses to fed protein antigens on mice. 3. Systemic tolerance or priming is related to age at which antigen is first encountered. Pediatr Res 1984; 18 (7): 588-594

Winter HS, Antonioli Da, Fukagawa N, Marcial M, Goldman H. Allergy-related proctocolitis in infants: diagnostic usefulness of rectal biopsy. M Nod Pathol 1990; 3(1): 5-10.

Trastornos gastrointestinales eosinofílicos pediátricos

Kischner B. Other Inflamatory diseases: Eosinophilic gastroenteropathy. In: Walker A, Durie P, Hamilton R, Walker-Smith JA,Watkins JB, Editors. Pediatric Gastrointestinal Disease, Hamilton: Ontario, BC Decker. Inc.,2000:652-55.

Seidman E. Protein-losing gastroenteropathy. Eosinophilic gastroenteritis. In: Roy CC, Silverman A, Alagille D, editors. Pediatric Clinical Gastroenterology. St. Luis: Mosby., 1995: 384-87.

Strauman A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simin HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11, 5 years. Gastroenterology 2003; 125: 1660-669.

Rotemberg ME. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders (EGID). J Allergy Clin Immunol 2004;113: 11-28.

Vilar P, Martín de Carpi J. Trastornos eosinofílicos primarios. En: Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. SEGPHN. Madrid: Ergon, 2004:231-40.

Deficiencia primaria en inmunoglobulinas

Barbieri D. Diarréia crónica e imunodeficiencia humoral. En: Diarrea crónica na infancia. Barbieri D, Ling Koda YK Sao Paulo: Servier, 1986: 192-204.

Seidman EG Gastrointestinal manifestations of Primary Immunodeficiency diseases. In: Pediatric Gastrointestinal Disease. Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, Hamilton, Ontario, B.C. Decker Inc., 2000: 525-47.

Kagnoff MF. Inmunología e inflamación del tracto gastrointestinal. En: Sleisenger & Fordtran Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana., 2000: 21-53.

Seidman E. Immune homeostasis and the gut. Gastrointestinal manifestations of immunodeficiency. En: Pediatric Clinical Gastroenterology. Roy CC, Silverman A, Alagille D. St. Louis: Mosby, 1995: 400-08.

Ulshen A. Trastornos de malabsorción. Imunodeficiencia. En: Nelson Tratado de Pediatría. México DF: McGraw-Hill Interamericana Ed., 2001: 1275-76.

Defectos selectivos congénitos de malabsorción

Alpers DH. Childhood Defects of Vitamin B12 Absorption and Metabolism. In: Lebenthal E. ed. Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy. New York: Raven Press; 1989: 781-91.

Desjeux JF, Taminiau JAJM, Abely M. Congenital Intestinal Transport Defects. In: Walker A, Durie P, Hamilton R,Walker-Smith JA, Watkins JB, Editors. Pediatric Gastrointestinal Disease. London: Hamilton, BC Decker., 2000:701-26.

Gaskin K, Allen J. Exocrine Pancreatics Diseases including Cystic Fibrosis. In. Walker W, Watkins J, Duggan C. Nutrition in Pediatrics. London: Hamilton, Decker Inc., 2003: 671-85

Hadorn HB, Lentze, MJ, Verfuerth MO, Rossi, E. Congenital Deficiencies of Intestinal Enziymes and Transport Defects of Monosaccharides and Amino acids. In: Lebenthal E, Ed. Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy. New York: Raven Press., 1989, 723-34

Salvatierra Hidalgo A. Los defectos selectivos en la absorción. En: Calva Rodríguez R, Ed. Gastroenterología Pediátrica y Nutrición. México: Mc Graw-Hill Interamericana., 2003:297-305

Schmitz J. Maldigestión and Malabsorption. In: Walker A, Durie P, Hamilton R, Walker-Smith JA, Watkins JB. Hamilton Editors. Pediatric Gastrointestinal Disease. London: BC Decker., 2000: 46-58

Seldman M, Sleisenger MH, Scharschmidt BS. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Cap. 88. Tomo II 6ª ED. Buenos Aires: Panamericana; 2000: 1609

Ulshen M. Trastornos de malabsorción. En. Nelson Ed. Tratado de Pediatría. México: Mc Graw-Hill Interamericana 2000; p. 1369-85.

Enfermedades inflamatorias del intestino

Akobeng AK, Suresh-Babu MV, Firth D, Miller V, Mir P, Thomas AG. Quality of life in children with Crohn's disease: a pilot study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 28:S37-9.

Escobar Capote MP. Aspectos Pediatricos. En: González-Carbajal M. Editor Enfermedades inflamatorias del intestino. Copyright CDS Informática para la Salud, Cuba; ISBN 959 - 7158 -02 - 7; 2002: Capítulo 8.

Friednman AP. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 1999;28:255-281.

Fragoso Arbelo T, García Bacallao E, García Pérez W, Trujillo Toledo ME, Rodríguez Ramírez E, García Soto E, et al. Estudio epidemiológico de la enfermedad inflamatoria intestinal en niños y adolescentes cubanos (Estudio multicéntrico). Rev Cub Pediat 2002; 74(3):195-202.

García Bacallao E. Tratamiento Médico. En: González-Carbajal M. Editor Enfermedades inflamatorias del intestino. Copyright CDS Informática para la Salud, Cuba; ISBN 959 - 7158 -02 - 7; 2002: Capítulo 10.

Hyams JS. Enfermedad de Crohn. Clin Ped N Am 1997;43:243-63

Jímenez Mesa G. Criterios actuales en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino. En Actualidades en Gastroenterología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1998: 55-65.

Katz S. Update in medical therapy in inflammatory bowel disease: a clinician's view. Dig Dis 1999;17:163-71.

Kirchner BS. Colitis Ulcerosa. Clin Pediatr N Am 1997;43:223-41.

Lifschitz CH. Terapia nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal: nutrición parenteral versus nutrición enteral. Pediatrika. 1997; 17: 381-386.

Polanco Allue I. Enfermedad Inflamatoria Intestinal (Monografía). Temas de Pediatría 1999 (Bilbao, España), No.2, p.1-59.

Seo M, Okada M, Yao T, Furukawa H, Matake HJ . The role of total parenteral nutrition in the management of patients with acute attacks of inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 1999;29:270-5.

Poliposis

Blanco Rabasa E, Paniagua M, Pérez Bruioso A. El síndrome de Gardner. Comunicación de un caso. Rev Cuban de Ped 1980; 52:536-542.

Carethers JM. Hamartomatous Polyposis Síndromes: genetic pathaways. Curr Opin Gastroenterol 2002;18:60-67.

Corredor J, Wambach J, Barnard J. Gastrointestinal polyps in children: Advances in molecular genetics, diagnosis and management. J Pediatric 2001;138:621-628.

Dopero P, Magillo P, Scarsi PL .Total Colectomy and Straight ileo-anal soave endorectal pullthrough: personal experience with 42 cases. Eur J Pediatr Surg Oct 2001, 11 (5): 319-23.

Fragoso T, Castro JI, Blanco Rabasa E. El sangramiento rectal en el niño. Rev Cuba Ped 1986; 58 (3); 347-52.

Fragoso T; Castañeda C, Trujillo ME, Jimenez G, Haedo W, Grá B, et al. Síndrome de Peutz-Jeghers. Presentación de dos casos. Brasilia Médica 1986;23(1-4):26-28.

García E, Jiménez G, Paniagua M, Fragoso T, Borbolla E, Cruz N. Colonoscopy in Pediatrics. Our experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31(S2):S104

García E, Domínguez M, Castañeda C, Borbolla E, Grá B. Clinical Features and follow up of polyps in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr (JPGN) 2004; 39 (supp1): S645.
Howe J, Roth S, Ringold JC, Summers RW. Mutattion in the SMAD4/ DPC4 gen in juvenile polyposis. Science 1998; 280:1086-1088.- Hyer W. Polyposis syndromes: Pediatric implications. Gastrointest Endosc Clin N Am 2001;11:659-682
Jimenez G, Fragoso T, Paniagua M, González N, Grá B, Hernández W. Polipectomía endoscopia de colon en el niño. Revista Cubana de Pediatría 1986;58(5):616-18.
Kaplan B, Benson J, Rothstein F. Lymphonodolar hyperplasia of the colon as pathologic finding in children with lower gastrointestinal bleeding. J Pediatr Gastroenterol Nurt 3: 704, 1985.
Oduardo M, López Nistal B, Sagaró E, Trujillo ME, Cárdenas M, Fragoso T, et al. Polyposis of the colon in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr (JPGN) 2004; 39(supp1): S341.
Poddar O; Thapa BR; Varphei F; Singh K: Colonic Polyps: experience of 236 indian children Am J Gastroenteral Apr1995; 93 (4): 619-22;
Scott R J, Meldrum C, Crooks C. Familial adenomatous polyposis: more evidence for disease diversity and genetic heterogeneity. Gut 2001; 48(4): 503-14
Taylor MD, Perry J, Zlatesco MC, Stemmer Rachamimov AO. The LPM52 exon 5 mutation and malignan glioma. Caso report; J Neurosurg May 90 1999, (5): 946-50.
Winter HS. Intestinal Tumours. Intestinal polyps. In: Allan Walker W, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB editors., Pediatric Gastrointestinal Disease, Pathophisiology, Diagnosis, Management. B.C. Decker, Philadelphia 2000: 796-809.
Yepes Palacios NL. Poliposis. En Velazco Benitez CA. Enfermedades Digestivas en Niños. Colombia.2003.10: 93-99.

Capítulo 121

Hígado

Carlos Castañeda Guillot, Trini Fragoso Arbelo, Eduardo Sagaró González, Elsa García Bacallao, María del Pilar Escobar Capote, Luis Francisco Martínez Cardet, César E. Silverio García, Regino Piñeiro Lamas, Larisa Pacheco Torres, Tamara Díaz Lorenzo

MARCADORES BIOQUÍMICOS EN ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Las enzimas producidas o excretadas por el hígado orientan acerca del daño de las células hepáticas y la obstrucción del flujo biliar. Las enzimas aminotransferasas se localizan en el interior de los hepatocitos y su actividad expresa el daño del hígado. Son indicadores sensibles de la necrosis celular, pues en la fase precoz de cualquier lesión hepática hay una elevación acentuada de estas enzimas. Otras, son expresión de colestasis, al ser excretadas por el hígado, y se elevan ante una obstrucción de las vías biliares como acontece con la fosfatasa alcalina. Además de las enzimas, existen la bilirrubina, los ácidos biliares y los marcadores de la síntesis hepática. En resumen, las pruebas de funcionamiento hepático expresan necrosis del hepatocito, colestasis y la capacidad de síntesis del órgano (Cuadro 121.1):

Cuadro 121.1. Localización de las enzimas de mayor significación diagnóstica en las organelas celulares del hepatocito

Enzimas	Estructura	Función
Colinesterasa	Retículo endoplásmico granuloso	Síntesis de proteínas (albúmina, factores coagulación, ceruloplasmina, alfa-fetoproteína)
Enzimas detoxicantes	Retículo endoplásmico liso	Acetilación, metilación demetilación; Reducción y oxidación; conjugación
Asat,Gldh	Mitocondrias	Producción de energía
Fa, Lap, Ggt, 5'n	Capilares biliares	Eliminación de bilis
Hidrolasas	Lisosomas	Digestión intracelular y eliminación
Alt, Ast Ldh	Citoplasma	Metabolismo intracelular

Enzimas hepáticas de necrosis celular

Aminotransferasas: comprende la alanina de aminotransferasa (ALT o transaminasa glutámico pirúvica) y la aspartato de aminotransferasa (AST o transaminasa glutámico oxalacética). La ALT es una enzima citoplasmática, mientras que la AST está presente como isoenzimas citoplasmática y mitocondrial. Su elevación es exponente de la lesión de los hepatocitos, se puede elevar en múltiples enfermedades del hígado, pero en especial en las que se produce una necrosis significativa de las células hepáticas, como ocurre en la hepatitis viral aguda, hepatitis química o lesiones isquémicas.

La ALT es indicador de un daño hepático, pues esta enzima es bastante específica del hígado, a diferencia de la AST que se localiza, además, en el músculo cardíaco, riñones, cerebro, páncreas y células sanguíneas. Es la primera enzima que se debe indicar ante sospecha de hepatitis viral aguda y de otras afecciones agudas o crónicas del hígado.

Se ha establecido el valor de la relación AST/ALT para el diagnóstico diferencial de diferentes afecciones del hígado. La relación AST/ALT en las formas hepáticas agudas es igual a 1 o menos, en la hepatitis alcohólica es de más de 2. En la enfermedad de Wilson aguda esta diferencia es significativa, por un aumento desproporcionado de la AST, con una relación en más de 4, lo que sugiere por el grado de necrosis una enfermedad Wilson fulminante.

El aumento de las aminotransferasas puede variar y ser marcado, moderado o leve como expresión del grado de necrosis del órgano. La elevación marcada de la ALT es cuando las cifras de aminotransferasas exceden las 1 000 UI. En la hepatitis viral aguda o la producida por acetaminofeno se observa dicha considerable elevación. También alcanza niveles muy elevados en la obstrucción biliar y en la hepatitis alcohólica. El aumento severo de aminotransferasas no es predictivo del pronóstico de la hepatitis aguda, pues no se relaciona con la extensión de la necrosisis hepática. Las hepatitis por fármacos y tóxicos, y las lesiones hepáticas isquémicas (hepatitis por *shock*) son también causas frecuentes de elevación marcada de las aminotransferasas.

La elevación moderada fluctúa entre 250 a 1 000 UI. Sus causas son variadas. Las más frecuentes son las hepatitis virales y las inducidas por fármacos. Las hepatitis autoinmune, la deficiencia de α1-antitripsina y la enfermedad de Wilson se incluyen en este grupo. Otras virosis como los virus del herpes simple, el virus Epstein-Barr y el citomegalovirus (CMV) también pueden producir elevación moderada. Sugiriendo una mononucleosis infecciosa en los casos del Epstein-Barr y CMV.

La elevación leve se presenta en el curso de necrosis e inflamación moderada del hígado. Las causas más frecuentes son hepatits crónica virales, en especial la producida por el virus C; esteatosis hepática, hepatitis por fármacos, diferentes causas de colestasis, tumores hepáticos malignos y hemocromatosis.

Es sabido que una caída abrupta de las aminotransferasas asociada a un incremento de la bilirrubina y prolongación del tiempo de protrombina constituyen indicadores de mal pronóstico en la hepatitis viral aguda y expresión de la forma fulminante, lo cual puede suceder también en otras afecciones del hígado con evolución a una insuficiencia hepática aguda.

Es de interés resaltar en la infancia y adolescencia, ante una persistencia de las aminotransferasas en ausencia de elementos bien definidos de enfermedad hepática, valorar la posibilidad diagnóstica de una distrofia muscular progresiva, en especial en los pacientes masculinos. La determinación de la creatinfosfokinasa orientará el diagnóstico.

Deshidrogenasa láctica (LDH): es una enzima que por ser de distribución hística puede elevarse en lesiones del músculo esquelético y cardíaco, y en otras afecciones como hemólisis, accidente cerebrovascular, infarto renal, y también en hepatitis agudas y crónicas del hígado. No es utilizada habitualmente por su escasa especificidad, pues las aminotransferasas aisladas resultan más específicas. Una elevación transitoria de la LDH se observa en la hepatitis isquémica, y asociada a elevación de la fosfatasa alcalina en los procesos malignos hepáticos.

Enzimas hepáticas de colestasis

La colestasis se caracteriza bioquímicamente por un predominio en la elevación de la fosfatasa alcalina y de los niveles de bilirrubina conjugada del nivel de las aminotransferasas.

Fosfatasa alcalina (FA): comprende a un grupo de enzimas que se localizan en diferentes tejidos que incluye: hígado, hueso, intestino, riñones, placenta, leucocitos y diversas neoplasias. Cuando dichos tejidos presentan aumento de su actividad metabólica se produce un aumento de la FA. En la infancia, y en particular en la adolescencia, su actividad alcanza valores hasta 3 veces por encima de lo normal, pues son el hueso y el hígado, las 2 principales fuentes de su actividad. En las enfermedades hepáticas es el resultado del aumento de la síntesis y liberación de la enzima hacia el suero más que de una secreción biliar alterada. Es frecuente que su elevación sea producida por una obstrucción de las vías biliares. En la infancia, son: la malformación de vías biliares en el lactante y la hepatitis aguda por virus A, las 2 principales causas, también en las metástasis hepáticas que afectan los conductos biliares. El nivel de FA no puede utilizarse para diferenciar entre una obstrucción ductal intrahepática y extrahepática y una infiltración del órgano. En el adulto, la hepatitis alcohólica se caracteriza por una elevación de la fosfatasa alcalina.

Gammaglutamil transpeptidasa (GGT): al igual que la FA la GGT se encuentra en muchos tejidos extrahepáticos, como: riñones, bazo, páncreas, corazón, pulmones y cerebro; sin embargo, es útil para la diferenciación de la elevación de la FA procedente del hueso. Es muy útil en el contexto de la confirmación de la orientación diagnóstica en las colestasis familiares, como la colestasis intrahepática recurrente benigna y la enfermedad de Byler, y defectos hereditarios en la síntesis de los ácidos biliares, en las cuales es normal la GGT con un elevado nivel de FA en ellas. Por ser una enzima microsómica es inducida por el alcohol y algunos fármacos, como los anticonvulsivantes. Es una enzima que permite confirmar la causa hepática de elevación de la FA.

5' Nucleotidasa: esta enzima se halla en muchos tejidos además del hígado, en el músculo cardíaco, el cerebro, los vasos sanguíneos y el páncreas. A pesar de ello, su elevación es significativa de enfermedad hepática. En el hígado se localiza en la membrana sinusoidal de las células hepáticas y en la membrana plasmática canalicular. Es útil para la colestasis por obstrucción biliar e infiltración maligna. Es menos útil que la GGT.

Leucin aminopeptidasa: esta enzima está presente en una variedad de distintos tejidos; es más abundante en el epitelio biliar. No es habitualmente utilizada para determinar el origen hepático de una elevación de la FA.

Bilirrubina: la bilirrubina es un producto de degradación del hem que el organismo debe eliminar, que puede difundir libremente a través de todas las membranas celulares. Inicialmente, participa en un proceso de unión con las proteínas y después reconjugación con compuestos orgánicos que facilitan su eliminación en la bilis. Tiene un transporte plasmático, una secreción hepatocitaria que comprende el transporte desde los lugares de conjugación hasta la membrana del polo biliar, y su paso a través de la membrana para acceder a su excreción por las vías biliares.

La producción de bilirrubina es acelerada por la hemólisis, eritropoyesis ineficaz o reabsorción de un hematoma., las cuales pueden producir un aumento de la bilirrubina no conjugada. En las enfermedades hepáticas parenquimatosas o en la obstrucción de las vías biliares, la elevación de la bilirrubina es a expensas de la bilirrubina conjugada.

El aumento de la hiperbilirrubinemia indirecta es resultado del aumento de la bilirrubina, la mayor de las veces por hemólisis o de defectos hereditarios o adquiridos en la captación o la conjugación hepáticas. La hiperbilirrubinemia conjugada es resultado de defectos hereditarios o adquiridos de la excreción hepática. La magnitud de su aumento puede ser de valor pronóstico en insuficiencia hepática aguda fulminante, y otras afecciones como la cirrosis biliar y la hepatitis alcohólica.

Ácidos biliares: son sintetizados en el hígado a partir del colesterol. Es un marcador sensible de enfermedad hepática, aunque no hay suficientes evidencias que ofrezca superiores ventajas en relación con las pruebas bioquímicas convencionales, al igual que en el pronóstico.

Marcadores de la síntesis hepática

Tiempo de protrombina: todos los factores de la coagulación son sintetizados en las células hepáticas, con excepción del factor VIII. El tiempo de protrombina determina la actividad de los factores I, II, V, VII y X, que corresponden con los factores de la vía extrínseca, midiendo la capacidad de síntesis del hígado. En el curso de una afección hepatobiliar puede surgir una hipoprotrombinemia debido a la malabsorción de la vitamina secundaria a la deficiencia de sales biliares que conllevan a la obstrucción biliar, o a la incapacidad del retículo endoplasmático dañado de los hepatocitos de sintetizar protrombina. La administración de vitamina K corrige rápidamente la prolongación del tiempo de protrombina cuando es secundaria a una obstrucción biliar no complicada o a daño del parénquima según el grado de severidad.

Albúmina: los hepatocitos sintetizan y excretan aproximadamente 10 g de albúmina por día. Ante una afección hepática severa o progresiva se disminuye su capacidad de síntesis con disminución sérica, aunque también puede ser expresión de factores extrahepáticos, como los de origen nutricional. La prealbúmina, que también es sintetizada por el hígado, ha sido utilizada para evaluar la severidad de la enfermedad hepática aguda secundaria a sobredosis de acetaminofeno. Su nivel sérico no es específico de enfermedades hepáticas.

COLESTASIS DEL LACTANTE

Las enfermedades colestásicas resultan condiciones siempre patológicas que requieren la identificación de sus causas para realizar, en la medida de lo posible, el tratamiento específico oportuno y/o establecer pronóstico.

La colestasis se define como un estado patológico en que disminuye la formación o secreción de bilis, pero esta definición es mayormente aplicable a una situación experimental en que puedan medirse los índices de formación y flujo biliar y no en la colestasis del ser humano, en que es imposible cuantificar una u otra variable. Por tal motivo, la definición clínica de colestasis es la de cualquier cuadro en que se retienen las sustancias que se excretan normalmente en la bilis.

Mayormente, este estado patológico es secundario a procesos que interfieren en la formación de la bilis por parte de los hepatocitos o el flujo de la bilis a través del árbol biliar intrahepático o extrahepático. Algunas de estas afecciones son el resultado de una ontogénesis defectuosa, así como de una falla en el logro de la adaptación posnatal al ambiente extrauterino.

Teniendo en cuenta esto, resultaría poco sorprendente la variedad de entidades que pueden manifestarse como un síndrome colestásico (Cuadro 121.2), sin embargo, al médico de asistencia le resulta mucho más práctico el conocimiento de las enfermedades que se presentan con mayor frecuencia (Cuadro 121.3).

Cuadro 121.2. Clasificación causal

Extrahepáticas:
- Atresia, hipoplasia o estenosis de las vías biliares.
- Anormalidades de la unión de los conductos biliares y pancreáticos.
- Perforación espontánea del conducto biliar.
- Neoplasias o cálculos.
- Tapón mucoso o biliar.

Intrahepáticas:
- Idiopáticas:
  - Hepatitis neonatal idiopática.
  - Colestasis intrahepática persistente:
    Síndrome de Alagille.
    Enfermedad de Byler.
    Síndrome de Zellweger.
    Escasez no sindromática de los conductos intrahepáticos.
  - Colestasis intrahepática recurrente:
    Colestasis recurrente benigna familiar.
    Colestasis hereditaria con linfedema.
- Anatómicas:
  - Fibrosis hepática congénita.
  - Enfermedad de Caroli.
- Alteraciones metabólicas de:
  - Aminoácidos (ej. tirosinemia, hipermetioninemia).
  - Lípidos (ej. enfermedad de Wolman, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann Pick).
  - Carbohidratos (ej. galactosemia; fructosemia; glucogenosis III, IV).
- Enfermedades metabólicas:
  - Deficiencia de α_1-antitripsina.
  - Fibrosis quística.
  - Hipopituitarismo idiopático.
  - Hemocromatosis neonatal.
- Hepatitis:
  - Infecciosa (citomagalovirus, rubéola, varicela, virus de hepatitis B, herpes virus, coxsackie, echovirus, toxoplasmosis, sífilis).
  - Tóxica: Colestasis asociada con nutrición parenteral. Sepsis (gastroenteritis, infección del aparato urinario).
- Genética:
  - Trisomía E.
  - Síndrome de Down.
- Misceláneas
  - Histiocitosis X.
  - *Shock* o hipoperfusión.
  - Obstrucción intestinal.
  - Hemólisis.
  - Síndrome poliesplénico.

Cuadro 121.3. Enfermedades colestásicas más frecuentes

- Hepatitis neonatal idiopática.*
- Atresia biliar extrahepática.*
- Deficiencia de α_1-antipripsina.*
- Síndrome colestásicos intrahepáticos (síndrome de Alagille, enfermedad de Byler, otros).
- Quiste coledociano.
- Sepsis bacteriana.
- Hepatitis (CMV, rubéola, herpes virus, otros).
- Endocrinopatías (hipotiroidismo, pamhipopituitarismo).
- Galactosemia.
- Errores congénitos del metabolismo de los ácidos biliares.
- Otros trastornos metabólicos.

* Se desarrollan más adelante.

Los aspectos generales de las numerosas enfermedades hepáticas colestásicas del neonato son similares y la diferenciación entre colestasis intrahepática y una colestasis extrahepática sigue siendo un problema central en Hepatología Pediátrica. Sin embargo, desde hace más de 2 décadas han quedado establecidos ciertos aspectos que han resultado muy útiles para la orientación y el enfoque inicial de tales situaciones (Cuadro 121.4).

Cuadro 121.4. Frecuencia de los hallazgos clínicos asociados con colestasis intrahepática y extrahepática.

Hallazgos	Colestasis intrahepática	Colestasis extrahepática
Peso promedio al nacer (g)	2 680	3 230
Sexo masculino (%)	66	45
Anomalías congénitas (%)	32	17
Edad promedio de comienzo de la ictericia (días)	30	16
Edad promedio de comienzo de la acolia (días)	30	16
Duración de la acolia (>10días) (%)	26	79
Consistencia hepática dura o firme (%)	53	87
Fibrosis portal (%)	47	94
Proliferación de los conductos biliares (%)	30	86
Trombos biliares intraportales (%)	1	63

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los efectos de la colestasis son profundos y extensos y aunque fundamentalmente afectan la función del hígado y los intestinos, las manifestaciones secundarias pueden alterar cualquier órgano o sistema. La figura 121.1 muestra de forma simplificada las consecuencias de la colestasis.

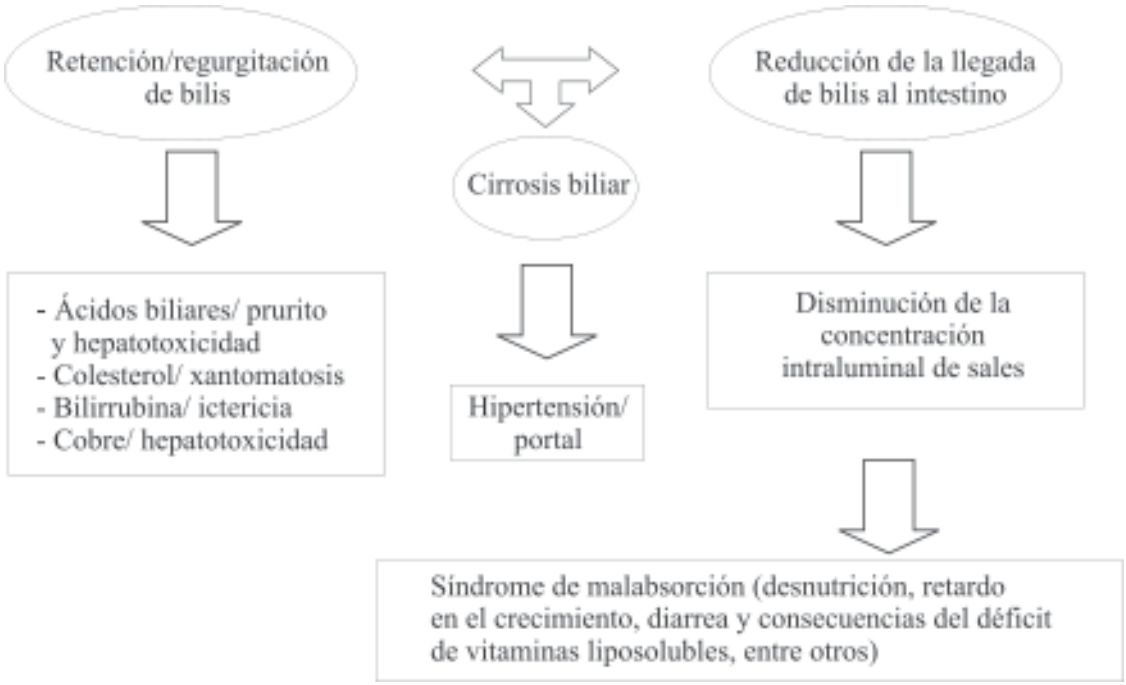


Fig. 121.1. Consecuencias de la colestasis.

DIAGNÓSTICO

Consideraciones generales: la mayoría de los lactantes con enfermedad hepática colestásica se presentan durante las primeras semanas de la vida. Resulta esencial diferenciar la hiperbilirrubinemia conjugada de la hiperbilirrubinemia fisiológica no conjugada común del neonato o de la ictericia prolongada ocasionalmente asociada con la alimentación con leche materna. Para todo neonato que está ictérico después de los 14 días, es necesario considerar la posibilidad de una enfermedad hepática o de las vías biliares, incluso cuando las heces puedan tener un aspecto normopigmentado o solo intermitentemente pigmentado como suele suceder en una etapa temprana de la evolución de la enfermedad y en presencia de una obstrucción incompleta o en evolución.

La evaluación inicial debe excluir la presencia de trastornos potencialmente fatales, pero tratables, como una infección bacteriana y varios errores congénitos del metabolismo. Además, el éxito de los procedimientos quirúrgicos destinados a aliviar la obstrucción biliar secundaria a una atresia biliar o un quiste coledociano dependen críticamente del diagnóstico y la cirugía tempranos. El cuadro 121.5 muestra el enfoque de la evaluación del lactante con una enfermedad hepática colestásica.

Una vez excluidas las causas identificables de colestasis neonatal queda el síndrome de hepatitis neonatal idiopática, que tiene considerables coincidencias clínicas con la atresia de vías biliares extrahepática. El estudio de la biopsia hepática es esencial para establecer la distinción entre la hepatitis neonatal y una colangiopatía identificable.

Las características morfológicas de la hepatitis neonatal son:

- Desorganización lobulillar con necrosis hepatocitaria focal.
- Transformación gigantocelular panlobulillar de los hepatocitos.
- Colestasis hepatocelular y canalicular importante.
- Infiltración mononuclear leve de los espacios porta.
- Cambios reactivos de las células de Kupffer.
- Hematopoyesis extramedular.

Este patrón de lesión, predominantemente parenquimatoso, puede combinarse de forma imperceptible con un patrón ductal, caracterizado por proliferación de los conductos biliares y fibrosis de los espacios porta, imposibilitando su distinción con los cuadros de colangiopatía obstructiva. Los hallazgos específicos que permiten establecer el diagnóstico de una causa concreta son las inclusiones de α_1-antitripsina o de citomegalovirus, o la esteatosis grasa con cirrosis de la galactosemia y la tirosinemia. La microscopia electrónica puede ayudar cuando, por ejemplo, revela los remolinos de fosfolípidos de la enfermedad de Niemann Pick.

Cuadro 121.5. Evaluación del lactante con colestasis

Anamnesis y examen físico:
Incluir detalles de los antecedentes familiares, el embarazo, la presencia de anomalías extrahepáticas y el color de la heces.

Pruebas para establecer la presencia y la severidad de la enfermedad hepática:
- Análisis fraccionado de la bilirrubina sérica.
- Pruebas de función hepática (TGP.TGO, fosfatasa alcalina, 5'-nucleotidasa, β-glutamiltranspectidasa, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromplastina, factores de la coagulación, albúmina sérica, colesterol sérico, glicemia).

Pruebas de infección:
- Hemograma completo.
- Cultivos bacterianos de sangre, orina u otro material (si está indicado).
- Paracentesis si hay ascitis.
- Cultivos virales.
- Pruebas serológicas (AgsHB, TORCH,VDRL, virus de Epstein-Barr, otros).

Estudios metabólicos:
- Orina para sustancias reductoras.
- Nivel de α_1-antitripsina y fenotipo.
- Análisis de cloro en sudor.
- Screening metabólico (aminoácidos en orina y suero, ácidos orgánicos en orina).
- Hormonas tiroideas, hormonas estimulante del tiroides (evaluación de hipopituitarismo según esté indicado).
- Hierro y ferritina en suero.
- Análisis de ácidos biliares y precursores de ácidos biliares en orina y suero.
- Galactosa 1-fosfato uridiltransferasa eritrocitaria.

Estudios por imágenes:
- Ecografía de hígado y vías biliares.
- Centellografía hepatobiliar.
- Radiografías de huesos largos y el cráneo por infección congénita y de tórax por enfermedades pulmonares y cardíacas.

Procedimientos:
- Intubación duodenal para evaluar el líquido por pigmento biliar.
- Biopsia hepática (para estudio histológico por microscopía óptica o electrónica, enzimología).
- Examen de médula ósea y cultivo de fibroblastos de la piel por sospecha de enfermedad por almacenamiento.
- Laparotomía exploradora y colangiografía intraoperatoria.Hepatitis neonatal idiopática

Atresia biliar extrahepática

La atresia biliar extrahepática se define como una obstrucción completa al flujo de bilis o como la destrucción o ausencia de la totalidad o de parte de los conductos biliares extrahepáticos. Considerada aisladamente, es la causa más frecuente de muerte por enfermedad hepática en la primera infancia y es la responsable del 50 al 60 % de los casos remitidos para transplante hepático a causa de una cirrosis biliar rápidamente progresiva.

PATOGENIA

La mayor parte de los lactantes nacen con un árbol biliar intacto que, en las semanas posteriores al nacimiento, sufre una destrucción inflamatoria progresiva. Excepcionalmente, existen signos de que la destrucción tuvo lugar antes del nacimiento. La causa de la atresia biliar extrahepática sigue siendo desconocida, aunque se ha intentado relacionarla con:
- Infección viral oculta, especialmente por reovirus 3, citomegalovirus y virus de la rubéola.
- Exposición a toxinas ambientales.
- Alteraciones morfogenéticas de los conductos biliares.
- Alteraciones inmunitarias, con formación de anticuerpos frente a complejos antigénicos HLA de clase I o II aberrantes.
- Defectos en el flujo sanguíneo del hilio hepático en el feto o en el recién nacido.

La atresia biliar debe ser considerada el resultado final común de un grupo heterogéneo de trastornos, ya que son muchos los mecanismos patogénicos que pueden intervenir en su desarrollo. Para explicar la obliteración progresiva del árbol biliar extrahepático se han propuesto varios mecanismos. Recientemente, se estableció la hipótesis de un fenómeno de "doble estímulo" en el cual la manifestación de la enfermedad depende de una vulnerabilidad genética con exposición subyacente a factores precipitantes desconocidos (ejemplo: toxinas, isquemia e infecciones).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Inicialmente, suele haber una buena conservación de la arquitectura hepática con un grado variable de proliferación ductular biliar, éstasis biliar canalicular y celular, y fibrosis y edema en los tractos portales. La presencia de tapones de bilis en las tríadas portales es altamente sugestiva de la obstrucción de un conducto de gran calibre. Además, los conductillos biliares muestran un grado variable de daño del epitelio biliar que incluye tumefacción, vacuolización e incluso desprendimiento de las células hacia la luz. Los tractos portales pueden estar infiltrados por células inflamatorias, y aproximadamente

en el 25 % de los pacientes ocurre una transformación significativa de los hepatocitos en células gigantes, hasta un grado más comúnmente observado en la hepatitis neonatal.

En ocasiones, los conductos biliares pueden adoptar la configuración de una laminilla ductal, lo cual sugiere que el proceso de la enfermedad ha interferido sobre el proceso de remodelado ductular, que ocurre durante el desarrollo prenatal. La cirrosis biliar puede estar presente desde el principio o puede evolucionar rápidamente durante los primeros meses de la vida con el restablecimiento exitoso del flujo biliar o sin este.

Los conductos biliares intrahepáticos que se extienden hasta el hilio del hígado son permeables durante las primeras semanas de la vida, pero son destruidos de forma progresiva, supuestamente por el mismo proceso que ha dañado los conductos biliares extrahepáticos y por los efectos de la obstrucción biliar.

Clasificación de Kasai

- Atresia del colédoco con conductos proximales permeables.
- Atresia del hepático con dilatación quística de los conductos biliares al nivel del hilio:
  - Colédoco y cístico permeable.
  - Colédoco y cístico obliterados.
- Atresia del colédoco, hepático común y cístico sin obliteración quística de los conductos. (no corregible quirúrgicamente).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los lactantes con atresia biliar extrahepática desarrollan el cuadro de colestasis neonatal, ya comentado. La atresia biliar extrahepática se presenta en 1/10 000 nacimientos; se afectan todas la razas. El sexo femenino resulta ser el mayormente afectado. No es hereditaria.

La etapa perinatal transcurre sin mayores particularidades, solo comienza a sospecharse alteraciones con la prolongación de la ictericia fisiológica del recién nacido. Debe crear alerta en los servicios médicos cualquier neonato con ictericia después de los 14 días de vida.

La ictericia es progresiva. El prurito es intenso y va incrementándose. La orina es oscura y las heces pálidas, aunque algo de pigmento puede alcanzar el intestino, presumiblemente a través de la secreciones intestinales, fundamentalmente en las etapas iniciales o cuando existen obliteraciones incompletas o en evolución, momento en el cual las heces pueden ser normales o solo intermitentemente pigmentadas. La hepatomegalia se hace evidente desde los primeros días, sin embargo, el bazo puede ser normal inicialmente y luego aumentar de tamaño a medida que se desarrolla la hipertensión portal. Otras manifestaciones de la disfunción hepática severa pueden hacerse manifiestas.

Las transaminasas no suelen superar las 300 UI/L. El niño permanece bien nutrido durante los 2 primeros meses, para después decaer, falleciendo en torno a los 3 años de edad. El colesterol puede presentar valores elevados, con aparición de xantomas. La esteatorrea mantenida puede provocar osteomalacia. Se ha detectado en algunos casos fotosensibilidad cutánea.

La muerte se debe fundamentalmente a infecciones intercurrentes, insuficiencia hepática o hemorragia por deficiencia de vitamina K o várices esofágicas. La ascitis es de aparición tardía y terminal.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y PRONÓSTICO

Una vez establecida la posibilidad de una atresia biliar será necesario realizar una colangiografía para documentar el sitio de la obstrucción y dirigir apropiadamente los intentos de tratamiento quirúrgico. El abordaje quirúrgico de la mayor parte de los casos de obliteración del árbol biliar extrahepático proximal requiere el empleo del procedimiento de hepatoportoenterostomía desarrollado por Kasai.

El pronóstico es extremadamente malo en los casos no tratados, la muerte por insuficiencia hepática suele ocurrir antes de los 2 años. La supervivencia después de los 5 años, en aquellos que se realiza la operación de Kasai, es aproximadamente del 50 %. La cirrosis biliar progresiva puede determinar la muerte por insuficiencia hepática o la necesidad de un transplante hepático a pesar del restablecimiento aparentemente exitoso del flujo de bilis.

Se ha demostrado que el mejor pronóstico después de la portoenterostomía hepática se observa en aquellos que son derivados antes de los 60 días de vida y se aprecia una tasa de éxito menor del 20 % en los que tienen 90 días en el momento de la cirugía. Se ha asociado con mal pronóstico la raza blanca, la realización de la intervención quirúrgica después de los 60 días, la presencia de cirrosis en la biopsia inicial, los conductos biliares extrahepáticos totalmente no permeables y la ausencia de conductos al nivel de la transección en el hilio hepático. También los episodios de colangitis ensombrecen el pronóstico y esta se desarrolla en aquellos en los cuales se restablece el flujo biliar, probablemente debido al acceso a la infección ascendente que proporcionan los conductos biliares permeables en el hilio hepático.

El trasplante hepático ha resultado esencial en el cuidado de los niños cuya operación no resulta exitosa para restablecer el flujo biliar, para los que son derivados en un estadío avanzado y para los que finalmente desarrollan una enfermedad hepática en estadío terminal a pesar del drenaje biliar.

Deficiencia de α_1-antitripsina

La deficiencia de α_1-antitripsina (α_1-AT) constituye la enfermedad metabólica que más frecuentemente afecta el hígado, 1 de cada 2 000 recién nacidos presenta deficiencia de α_1-AT, ligado a una mutación en 14q31-32 que da lugar a la síntesis de α_1-AT anómala. Se hereda en forma recesiva con expresión codominante.

FISIOPATOLOGÍA

La α_1-antitripsina es una glicoproteína plasmática (a_1-globulina), miembro de la familia serpin de los inhibidores de proteasas que se une a una de las serina-proteasas, sobre todo a la elastasa de los neutrófilos y promueve su degradación en el suero y los tejidos. Se considera un reactante de la fase aguda hepática. La α_1-antitripsina es responsable normalmente de más del 90 % de la actividad antielastasa, bloqueando las cascadas inflamatorias y la actividad del complemento.

El gen responsable de la producción ha sido localizado en el cromosoma 14. Los alelos de la α_1- antitripsina muestran una expresión codominante del gen inhibidor de las proteasas (Pi). La representación alélica normal es PiMM. La forma patológica más común, que causa enfermedad tanto en el hígado como en los pulmones es la variante ZZ que representa un reemplazo de la glutamina de la posición 342 por lisina. El nivel de actividad sérica de la α1-antitripsina en los individuos PiZZ es inferior al 15 % de lo normal.

La fisiopatología de la lesión hepática de la deficiencia de la α_1-antitripsina es controvertida. Una hipótesis sugerida plantea que la lesión hepática es secundaria a la acumulación y la degradación posiblemente alterada de una α1-antitripsina anormal en los hepatocitos. La presencia de gránulos resistentes a las diastasas, positivos para el ácido peryódico de Schiff (PAS) en el retículo endoplásmico avala esta teoría.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La colestasis neonatal representa la forma de presentación de aproximadamente el 10 % de los pacientes afectados de una deficiencia de α_1-antitripsina, aunque la mayoría de ellos se presentarán asintomáticos hacia los 3 meses de edad, un pequeño grupo tendrá hipertransaminasemia u otras manifestaciones de enfermedad hepática (ictericia, lento aumento de peso, irritabilidad, letargo, heces acólicas o una diátesis hemorrágica). Las presentaciones tardías pueden incluir distensión abdominal, hepatoesplenomegalia, ascitis o una hemorragia digestiva alta secundaria a várices esofágicas o incluso manifestaciones de cirrosis hepática.

Se debe considerar el diagnóstico de una deficiencia de α_1-antitripsina en todo paciente que se presenta con una hepatitis crónica no infecciosa, hepatoesplenomegalia, cirrosis, hipertensión portal o un carcinoma hepatocelular.

DIAGNÓSTICO

- La certeza de la deficiencia de α_1-antitripsina debe establecerse por el análisis del fenotipo y no por el nivel de α_1-antitripsina.
- Histología: Las variaciones histopatológicas se encuentran estrechamente relacionadas con la edad del paciente. Así puede encontrarse: escasez de conductos biliares, colestasis intracelular con transformación a células gigantes o sin ellas, leves cambios inflamatorios o esteatosis con poca cantidad de los característicos gránulos resistentes a las diastasas y PAS-positivos en el citoplasma de los hepatocitos, hepatitis crónica y cirrosis hepática (macro o micronodular).

TRATAMIENTO

Estadio inicial (tratamiento sintomático)

Recomendaciones:

- Lactancia materna exclusiva hasta el final del primer año de vida y evitar el tabaquismo pasivo.
- Uso de ácido ursodesoxicólico y vitaminas liposolubles (cuando esté indicado)

No se recomienda el tratamiento de reposición de la α_1-antitripsina en pacientes con daño hepático.

Estadio final: Transplante hepático ortotópico

Cuidados generales del lactante con colestasis:

- Garantizar requerimientos nutricionales adecuados.
- Reforzar los cuidados de la piel (uso de emolientes y jabones suaves sin perfume, baño frecuente, uso de ropa liviana, cortar a menudo las uñas de las manos).
- Aportar suplementos vitamínicos (fundamentalmente vitaminas liposolubles).
- Alivio del prurito (antihistamínicos, colestiramina, fenobarbital, ácido ursodesoxicólico de 15 a 20 mg /kg/día en cápsulas de 150 mg.).
- Pesquisaje y tratamiento adecuado de las infecciones intercurrentes.

COLESTASIS INTRAHEPÁTICAS FAMILIARES

Las enfermedades colestásicas intrahepáticas familiares constituyen un grupo de desórdenes diversos con características clínicas variadas y patrón familiar de ocurrencia (Cuadro 121.6).

Cuadro 121.6. Enfermedades que pertenecen al grupo de las colestasis intrahepáticas familiares

- Síndrome de Alagille
- Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP):
  - CIFP-1 (Enfermedad de Byler).
  - CIFP-2.
  - CIFP-3.
- Errores innatos en el metabolismo de los ácidos biliares:
  - Deficiencia de 3ß-hidroxi-λ 5-C27-esteroides deshidrogenasa/isomerasa.
  - Deficiencia de λ 4-3oxosteroide 5ß-reductasa.
  - Deficiencia de oxysterol 7α-hidroxilasa.
  - Deficiencia de la enzima clivadora de 24,25 dihidroxicolánoico.
- Otros:
  - Colestasis hereditaria con linfedema (síndrome de Aagenaes).
  - Colestasis familiar de los indios de Norteamérica.
  - Colestasis de los esquimales.

Síndrome de Alagille

Está caracterizado por la asociación de colestasis con disminución de conductos biliares intrahepáticos, cardiopatía congénita, alteraciones vertebrales, oculares y fascie peculiar. Pueden presentar alteraciones renales (quiste, hipoplasia), dentarias, hipogonadismo y retraso mental.

Es la forma más común de las colestasis intrahepáticas familiares, ocurre en 1 de cada 100 000 nacidos vivos.

ETIOPATOGENIA

En 1975, *Alagille* describió el síndrome, el cual se hereda de forma autosómica dominante con penetración incompleta y gran variabilidad en su expresión clínica. En algunos casos se han observado delecciones en el brazo corto del cromosoma 20 y en 50 al 75 % de los casos mutaciones en el jagged 1 situado en el brazo corto de este cromosoma, no detectables con las técnicas habituales de estudio citogenético. En Cuba, se ha descrito el síndrome de Alagille en niños de la raza negra y en 2 hermanas con padres con fascie peculiar de la enfermedad.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Histológicamente, el hígado presenta ausencia completa o escasez de conductos biliares interlobulares (menos de 1 conducto por cada 3 espacios porta). En el lactante, puede no existir esta lesión y hallarse únicamente colestasis intrahepática o transformación gigantocelular con algunos hepatocitos multinucleados. La fibrosis periportal o centrolobulillar está usualmente ausente en la infancia, pero puede aparecer con la progresión de la enfermedad.

CUADRO CLÍNICO

En la clínica del síndrome de Alagille es muy frecuente el antecedente de bajo peso al nacer, hay ictericia colestásica de inicio muy precoz, con hipocolia o acolia transitoria. Se puede observar la aparición de xantomas a partir del año de edad, con prurito intenso, a veces contrastando con ictericia poco pronunciada. En algunos pacientes, los síntomas aparecen después de la etapa de lactante con prurito e ictericia ligera fluctuante. Presentan una fascie caracterizada por frente abombada, hipertelorismo, nariz de puente recto en línea con la frente, ojos hundidos, mentón prominente. En niños mayores y adultos, se describe una voz peculiar (ronca, con gallos). A la auscultación cardíaca se puede oír un soplo sistólico debido usualmente a estenosis periféricas de la arteria pulmonar. Pueden presentar también criptorquidia, otitis a repetición y retraso mental.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa clásicamente en la presencia de al menos 3 de los siguientes criterios mayores:

- Colestasis crónica.
- Fascie peculiar.
- Cardiopatía congénita (principalmente estenosis periférica de la arteria pulmonar).
- Cambios oftalmológicos (embriotoxón posterior).
- Alteraciones óseas (vértebras en alas de mariposa).

Además de estos signos mayores, puede presentar: alteraciones renales (hipoplasia, nefrolitiasis, trastornos en la función de concentración urinaria), retraso de la pubertad o hipogonadismo, voz o llanto peculiar, hipoplasia de la vena porta, neuropatía periférica, hipotiroidismo, insuficiencia pancreática, infecciones respiratorias, xantomas y retraso mental.

El embriotoxón posterior o prominencia de la línea de Schwalbe fue adicionado por *Riley* al síndrome, en 1979. Este signo es más evidente en los sectores oculares nasal y temporal; es una lesión casi constante que se define por lámpara de hendidura, considerado patognomónico aunque no específico, pues se puede hallar en otras causas de colestasis crónica.

Las investigaciones de laboratorio pueden mostrar aumento de la bilirrubina conjugada en neonatos que presenta mejoría con la edad, concentraciones de fosfatasa alcalina y gammaglutamil transferasa (GGT) elevadas de 3 a 20 veces del valor normal, y valores séricos de colesterol y triglicéridos muy elevados.

La histología hepática clásica, aunque no exclusiva de esta enfermedad, es la ausencia o reducción del número de conductos biliares (ductopenia).

PRONÓSTICO

En los pacientes con síndrome de Alagille predomina la mala calidad de vida dada por colestasis marcada, malnutrición y retraso del crecimiento, a pesar del tratamiento. El 50 % presentan evolutivamente signos de hipertensión portal e insuficiencia hepática, que hacen necesario el trasplante durante la edad pediátrica. El pronóstico por la hepatopatía es mejor en los casos de inicio tardío. La experiencia cubana reporta 2 casos con hepatocarcinoma como complicación. Uno a los 7 años de edad y otro después de los 40 años de edad con cirrosis biliar asociada. La muerte súbita también ha sido descrita en este síndrome.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento médico específico. Está indicado el apoyo nutricional, suplemento vitamínico fundamentalmente del grupo de las liposolubles, así como tratamiento sintomático del prurito.

Tratamiento sintomático del prurito: Fenobarbital a dosis de 3 a 5 mg/kg/día en 3 subdosis (comprimidos de 15 mg), colestiramina a dosis de 0,5 a 1 g/kg/día en 3 subdosis, con una dosis máxima de 8 a 12 g/día (sobres de 4 g), ácido ursodeoxicólico a dosis de 15 a 20 mg/kg/día en 3 subdosis (cápsulas de 150 mg).

El trasplante hepático se indicará ante signos de insuficiencia hepatocelular, hipertensión portal severa, hiperlipidemia pronunciada o mala calidad de vida.

Colestasis intrahepática familiar progresiva

La colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) es un síndrome caracterizado por colestasis crónica de inicio neonatal o en los primeros meses de vida, que usualmente progresa a cirrosis en la primera década de la vida. Tienen un patrón de herencia autosómica recesiva y en la mitad de los casos existe antecedente familiar o consanguinidad.

ETIOPATOGENIA

En la CIFP se han detectado mutaciones que han ayudado a determinar la presencia de 3 subtipos: la CIFP-1, equivalente a la enfermedad de Byler (mutación en el gen FIC1 localizado en el cromosoma 18) presenta un defecto de la ATPasa tipo P que trae como consecuencia un trastorno en el transporte de aminofosfolípidos; la CIFP-2 (mutación en el gen BSEP localizado en el cromosoma 2), hay una alteración en el transporte de ácidos biliares; y la CIFP-3 (mutación en el gen MDR 3 localizado en el cromosoma 7), con defecto en el transporte de fosfatidilcolina.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las lesiones histológicas del hígado varían, puede haber colestasis canalicular y hepatocelular, fibrosis portal, transformación gigantocelular y balonamiento de los hepatocitos o conductos biliares intrahepáticos pequeños.

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes portadores de CIFP presentan colestasis desde el período neonatal o de aparición en el lactante pequeño, hipocolia o acolia transitoria con prurito intenso, tienen hepatomegalia grande y firme y esplenomegalia poco marcada. Algunos casos tienen esteatorrea. No presentan xantomas.

DIAGNÓSTICO

Existe con frecuencia el antecedente de colestasis en uno o varios miembros de la familia. En los pacientes con CIFP1 y 2 contrasta la absoluta normalidad de la GGT y el colesterol con el íctero, esteatorrea y prurito intensos. Estos hallazgos bioquímicos pueden permitir una presunción diagnóstica. La tipo 3 cursa con GGT y colesterol elevados. Los estudios genéticos aún son poco disponibles para permitir la filiación.

PRONÓSTICO

El pronóstico es sombrío, debido a la persistencia de colestasis, que es resistente al tratamiento sintomático, con mala calidad de vida y retardo importante del crecimiento y desarrollo, trastornos de la coagulación por malabsorción y desarrollo de insuficiencia hepática.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento médico específico. La terapéutica con colestiramina, fenobarbital o ácido ursodeoxicólico, aunque no cambian el pronóstico de la enfermedad, pueden atenuar los síntomas. Está indicado el apoyo nutricional.

Son indicativos de trasplante hepático aquellos pacientes con insuficiencia hepatocelular, signos severos de hipertensión portal o mala calidad de vida.

Errores innatos del metabolismo de los ácidos biliares

Los ácidos biliares desempeñan un papel central tanto en la generación del flujo biliar como en el desarrollo del sistema hepatobiliar al actuar como factores tróficos. Un funcionamiento anormal de cualquiera de las reacciones enzimáticas dentro de la biosíntesis o de los procesos de transporte puede originar colestasis.

ETIOPATOGENIA

Los errores innatos del metabolismo de los ácidos biliares están dados por una biosíntesis defectuosa de los ácidos biliares debido a una deficiencia enzimática primaria.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los hallazgos histológicos son pobres e inespecíficos. Existe la presencia de colestasis y transformación gigantocelular.

CUADRO CLÍNICO

Los niños con algún tipo de error innato del metabolismo de los ácidos biliares presentan desde los primeros días de nacidos signos de colestasis (íctero, coluria, hipocolia/acolia) con malabsorción marcada de las vitaminas liposolubles, por lo que, a veces, se observa clínica de raquitismo: ensanchamiento de muñecas, rosario raquítico y piernas arqueadas. Es característico en estos pacientes que a pesar de la intensa colestasis no presentan prurito, hecho que permite sospechar esta enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede sospecharse en niños con colestasis, pero sin prurito, y en los cuales, por métodos convencionales, no se les detecta prácticamente ningún ácido biliar en suero. Sin embargo, el diagnóstico definitivo consistirá en el análisis mediante cromatografía especial (FAB-MS) de los metabolitos específicos de un bloqueo en la síntesis del ácido biliar excretados en la orina.

PRONÓSTICO

En los errores innatos del metabolismo de ácidos biliares el tratamiento médico temprano mejora el perfil bioquímico y hace desaparecer las manifestaciones clínicas gradualmente.

TRATAMIENTO

Está indicado el tratamiento con ácido ursodeoxicólico a 15 a 20 mg/kg/día. Esta terapéutica permite la mejoría clínica y bioquímica, y previene la evolución a la cirrosis y disfunción hepática.

Hay otras enfermedades descritas como el síndrome de Aagenaes, también conocido como colestasis hereditaria con linfedema, la colestasis familiar de los indios de Norteamérica y la de los esquimales, pertenecientes a grupos étnicos definidos, aunque la primera se describió originalmente en niños noruegos, se ha reportado también en pacientes japoneses, italianos e ingleses. Son causas extremadamente raras de colestasis en la infancia (Cuadro 121.7).

ESTEATOSIS HEPÁTICA

Generalidades

El hígado graso ocurre en la obesidad, en la diabetes mellitus, en especial tipo 2, bypass yeyuno ileal, hipertrigliceridemia y en ciertas enfermedades matabólicas como la galactosemia, tirosinemia e intolerancia hereditaria a la fructosa (Cuadro 121.8).

Cuadro 121.8. Causas de esteatosis

- Malnutrición.
- Deficiencia de ácidos grasos esenciales.
- Enfermedad celíaca.
- Diabetes mellitus.
- Galactosemia.
- Intolerancia hereditaria a la fructosa.
- Glucogenosis tipo 1.
- Tirosinemia.
- Homocistinuria.
- Defectos de la oxidación mitocondrial.
- Defectos de la cadena respiratoria.
- Deficiencia de carnitina.
- Enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol.
- Abetalipoproteinemia.
- Fibrosis quística
- Drogas.
- Nutrición parenteral total.
- Obesidad.
- Síndrome de Reye.

Cuadro 121.7. Algunos parámetros para diferenciar las coletasis intrahepáticas familiares

	Prurito	Xantomas	GGT	Colesterol	Ácidos biliares en sangre
Síndrome de Alagille	Sí	Sí	Elevada	Elevado	Elevados
CIFP*	Sí	No	Normal	Normal	Elevados
Errores innatos del metabolismo de los ácidos biliares	No	No	Normal	Normal o elevado	Bajos

*Hallazgos válidos para la CIFP tipo 1 y 2. La tipo 3 cursa con GGT y colesterol elevados

Defectos en la oxidación de los ácidos grasos en las mitocondrias y trastornos peroxisomales son también causas de esteatosis hepática. Causas más raras incluyen las enfermedades por almacenamiento de ésteres de colesterol y por almacenamiento de lípidos neutros. Excluyendo las causas metabólicas conocidas de hígado graso, la esteatohepatitis no alcohólica es considerada la forma más severa de hígado graso no alcohólico, caracterizada histológicamente por infiltración grasa con inflamación y fibrosis con posibilidad de progresión a la cirrosis, pudiéndose considerar como la complicación necroinflamatoria de una esteatosis persistente. Cuando la fibrosis está presente, es más frecuente en el área portal que en la perisinusoidal y perivenular, como se observa en el adulto. La cirrosis, aunque reportada como secuela, no se observa en alto porcentaje en la mayoría de las series estudiadas.

El 5 % del hígado normal es grasa en forma de triglicéridos, colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos. En la esteatosis el 40 % del hígado es grasa. Cuando se trata de múltiples goticas diminutas de grasa que no desplazan al núcleo, se habla de esteatosis microvesicular, con mayor frecuencia en la hepatitis aguda alcohólica, y la esteatosis hepática aguda del embarazo; mientras que una única vacuola grande que desplaza al núcleo, constituye la esteatosis macrovesicular que se observa en la obesidad, diabetes mellitus tipo II y el alcoholismo crónico. Las drogas y las enfermedades metabólicas pueden ocasionar esteatois tanto microvacuolar como macrovacuolar (Cuadro 121.9).

La gradación histopatológica de la grasa se clasifica en grados de acuerdo con el porcentaje de esteatosis, la presencia de balonamiento celular y la inflamación. El grado I se caracteriza por esteatosis menor del 33 %, balonamiento mínimo e inflamación leve; el grado 2 entre el 34 y 66 % de esteatosis, balonamiento e inflamación moderada y el grado 3 con más del 66 % de esteatosis, balonamiento marcado e inflamación portal y lobular moderado con corpúsculos de Mallory.

La esteatosis es rara en las hepatitis, excepto en las por virus C que se considera una característica histológica. Según algunos autores se observa en 52 % de los pacientes con hepatitis crónica por virus C y se plantea en este estudio que estaba presente en mayor proporción en los pacientes obesos y con fibrosis hepática severa.

La esteatosis hepática puede manifestarse clínicamente como una hepatomegalia con ligera elevación de la bilirrubina, las aminotransferasas y la fosfatasa alcalina sérica. Otra posibilidad es que no existan signos clínicos ni bioquímicos de hepatopatía.

El grado de elevación de las aminotransferasas varía entre 1 y 10 veces el límite superior normal en el 95 % aproximadamente de los pacientes. La relación asparatato de aminotransferasa (AST) usualmente es de 2:1 con la alanino de aminotransferasa (ALT). La bilirrubina sérica casi siempre es normal y hay aumento de la fosfatasa alcalina y perfil lipídico anormal.

Cuadro 121.9. Enfermedades sistémicas asociadas con esteatosis hepática según las vesículas de grasas.

Microvesicular	**Macrovesicular**
Drogas hepatotóxicas	*Drogas hepatotóxicas*
• Vitamina A.	• Methotrexate.
• Tetraciclina.	• Síndrome de alcohol fetal.
• Ácido valproico.	• Esteroides.
• Salicilatos (síndrome de Reye).	
Metabólicas	*Metabólicas*
• Síndrome de hiperamoniemia congénito.	• Abetalipoproteinemia.
• Trastornos del ciclo de la urea.	• Galactosemia.
• Síndrome de Zelwegwer's (síndrome cerebrohepatorrenal).	• Glucogenosis (en especial tipo I).
• Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos.	• Tirosinemia.
• Enfermedad de Wilson.	
• Homocistinuria.	
	Nutricional:
	• Obesidad.
	• Kwashiorkor.

La evaluación por ultrasonido revela un hígado ecogénico, brillante, que puede estar aumentado de tamaño y con borde romo; también es evidente por tomografía computarizada (TC) y por resonancia magnética nuclear (RMN). La cuantificación de la infiltración grasa puede ser medida con la RMN.

El estudio histopatológico del hígado confirma el diagnóstico y puede estadiar la enfermedad.

El tratamiento va a depender de la causa que lo produzca.

Hígado graso no alcohólico en niños y adolescentes obesos

El hígado graso no alcohólico (HGNA) tiene una mayor prevalencia en niños y adolescentes obesos; se encuentra en alrededor del 50 % de este grupo, afecta a ambos sexos por igual, tanto en edades prepuberales y pospuberales.

Los principales factores de riesgo de padecer de HGNA son obesidad, dislipemia y diabetes mellitus tipo 2.

El HGNA en los últimos años ha recibido un incremento en su atención, esto es debido a que a pesar de constituir una afección común y benigna, puede conducir, en un grupo de pacientes, a inflamación y fibrosis hepática, produciendo la esteatohepatitis no alcohólica y en un futuro, mayor fibrosis y cirrosis hepática.

El HGNA está caracterizado por esteatosis principalmente macrovesicular sin evidencia de inflamación. La combinación de esteatosis e inflamación constituye la llamada esteatohepatitis no alcohólica.

PATOGENIA

La patogenia no está bien aclarada aún, se plantea que la esteatosis inicial sea debida al hiperinsulinismo causada por la insulinorresistencia que se observa en el obeso, lo que provocaría mayor síntesis de triglicéridos al nivel hepático (Fig.121.2); este suceso inicial podría ser progresivo, lo que conduciría al daño del hepatocito e inflamación (esteatohepatitis) y cirrosis futura.



Fig. 121. 2. Patogenia

En relación con la progresión de la lesión hepática, se señala que la esteatosis solo en limitados casos es progresiva, no obstante, una vez establecida la esteatohepatitis hasta 25 % evolucionan a la cirrosis (Fig. 121.3). Muchos casos de cirrosis llamada "idiopática" pudiera ser explicada por esteatohepatitis.

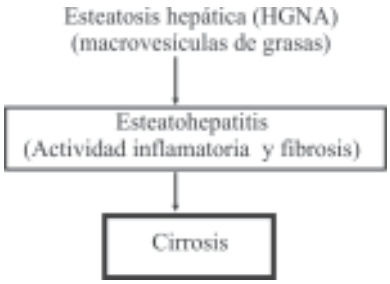


Fig. 121.3. Progresión de la lesión hepática

Los mecanismos que conducen a la progresión de la lesión hepática, no son bien conocidos, se plantea que el estrés oxidativo en la célula hepática, llevaría a un estado inflamatorio crónico con la producción de factor de necrosis tumoral (TNFα) y esteatohepatitis. Se ha detectado mayor producción en mitocondrias del hepatocito de enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa) como mecanismo defensivo ante el estrés oxidativo.

La relación entre obesidad, insulinorresitencia y el riesgo de HGNA pudiera ser explicada por el incremento de la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo como se observa en la obesidad central. Es aceptado que la insulinorresistencia es el principal trastorno de pacientes con HGNA y que la esteatohepatitis no siempre está presente en el síndrome metabólico (caracterizado principalmente por obesidad, diabetes mellitus tipo 2, insulinorresistencia, hipertensión arterial, hiperlipemia y, aterosclerosis precoz), por lo que existen no solo factores ambientales sino genéticos que influencian en la progresión de la lesión hepática.

DIAGNÓSTICO DEL HGNA Y ESTEATOHEPATITIS

En el HGNA no existen síntomas ni signos de enfermedad hepática al diagnóstico, si existe esteatohepatitis pueden presentar dolor en hipocondrio derecho, fatiga y debilidad. El HGNA se correlaciona positivamente con la mayor intensidad de la obesidad medida por el índice de masa corporal (IMC), con el mayor tiempo de evolución de la obesidad, los pliegues cutáneos y el índice cintura-cadera o la circunferencia de la cintura.

Hallazgos de laboratorio: Aumento de aminotransferasas cuando la esteatohepatitis está presente, aumento frecuente de triglicéridos y menos frecuente del colesterol total, hiperinsulinismo e intolerancia a la glucosa (esta última no frecuente en niños).

Imagenología. La acumulación de grasa hepática puede ser demostrada por ultrasonido abdominal, demostrando aumento de la ecogenicidad hepática, también, aunque no es de uso rutinario por tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear, sin embargo, ninguno de estos métodos provee información de la arquitectura de los tejidos hepáticos o de la causa de la esteatosis.

Se ha señalado que incluso en pacientes con aminotransferasas normales y esteatosis, puede haber actividad inflamatoria y signos de fibrosis, esto lleva a la pregunta ¿Ante un paciente que presente parámetros en el ultrasonido hepático de signos de esteatosis y aminotransferasas normales, debemos hacer biopsia hepática? Por supuesto que no, este proceder no debe constituir una rutina.

Los pacientes que presentan ultrasonido hepático con esteatosis y aminotransferasas elevadas no poseen datos suficientes para distinguir entre HGNA y esteatohepatitis, por lo que en ellos sería necesario para el diagnóstico de esta última realizar la biopsia hepática.

Solamente el estudio histológico nos dará la información que permita saber el estadío de la lesión, esta información es importante para el cuidado del paciente, pues el HGNA es de un buen pronóstico, pero la esteatohepatitis puede progresar a la cirrosis.

Las características histológicas típicas de la esteatohepatitis son: esteatosis macrovesicular, inflamación mixta lobular, balonamiento hepatocelular. Otros hallazgos frecuentes son lipogranulomas en lóbulos, así como fibrosis perisinusoidal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe diferenciarse de otras entidades que pueden dar esteatosis hepática como serían: hepatitis C, enfermedad de Wilson y medicamentos (antiepilépticos y anticonceptivos orales entre otros).

TRATAMIENTO

- Labor educativa: Debe realizarse para lograr promover cambios en el estilo de vida de los pacientes y del grupo familiar.
- Dieta y ejercicios: Las primeras estrategias del tratamiento para el HGNA y la esteatohepatitis son la dieta hipocalórica y el ejercicio, ambos disminuyen o desaparecen la lesión hepática. En pacientes obesos con esteatohepatitis una pérdida de peso rápida puede exacerbar el trastorno hepático. Es recomendable como ejercicio, caminar 30 min diarios.
- Antioxidantes: Los antioxidantes han sido recomendados en el tratamiento del HGNA y la esteatohepatitis, sobre la base del papel que desarrolla el estrés oxidativo en la progresión de la lesión hepática.
- Se ha recomendado el uso de la vitamina E a dosis de 400 hasta 1 000 mg/día. En pacientes con esteatohepatitis se ha señalado que mejoran las aminotransferasas e histológicamente la esteatosis e inflamación, después de 6 meses de tratamiento, sin embargo, no se ha señalado que mejore la fibrosis. Son necesarios más estudios para definir el papel de esta vitamina en esta afección.
- Medicamentos insulino sensibilizadores: Como mencionamos, la insulinorresistencia y el hiperinsulinismo compensador tienen un papel muy importante en la patogénesis del HGNA y quizás de la progresión de la lesión hepática. Se han recomendado insulino sensibilizadores como la metformina para disminuir la insulinorresistencia, no solo en pacientes diabéticos sino también en pacientes no diabéticos.
- Tratamiento de trastornos asociados: Desde el inicio se indicará tratamiento para los trastornos asociados como la diabetes, hiperlipemia y otros.
- Seguimiento en consulta: Deberá hacerse labor educativa en cada visita, monitoreo mensual del peso, estudios de laboratorio, en dependencia de hallazgos iniciales y ultrasonido hepático cada 6 meses.

HEPATITIS

Hepatitis crónica

Se define a la hepatitis crónica (HC) como una lesión necroinflamatoria difusa y progresiva del hígado, producida por numerosos agentes causales. Clínicamente, puede ser asintomática o cursar con grados variables de daño hepático; bioquímicamente presenta de forma constante elevación de las aminotransferasas en alguna etapa de su evolución, por lo que debe sospecharse ante una enfermedad aguda donde persistan estos valores por un tiempo mayor al estimado como período de recuperación.

La hepatitis crónica es una enfermedad conformada por el conjunto de factores determinados por la causa, patogenia y evolución que dan lugar a daño hepatocelular. Finalmente este proceso debe ser demostrado histológicamente,

Desde el punto de vista clínico se considera que una hepatitis aguda se convierte en crónica cuando esta persiste por más de 6 meses. Sin embargo, en los niños, ha sido identificada histológicamente a las 10 semanas de iniciadas las manifestaciones clínicas. También podemos encontrar que las primeras manifestaciones clínicas no son más que las de las complicaciones de una hepatitis crónica, como por ejemplo los sangramientos digestivos por la hipertensión portal y el edema por la hipoproteinemia.

Las causas de hepatitis crónica en el niño difieren también de las conocidas en el adulto, donde las virales, autoinmunes, metabólicas, idiopáticas, medicamentosas y tóxicas son las más frecuentes. Cada una de ellas puede variar en su frecuencia según las características geográficas y étnicas de cada región.

Es de gran importancia para el pronóstico de la enfermedad hepática crónica en el niño el diagnóstico precoz de aquellas de curso progresivo, donde es o se hará crónica, lo que determinaría la conducta terapéutica adecuada.

CLASIFICACIÓN

En 1994, se propusieron 2 nuevas clasificaciones para la hepatitis crónica, las cuales son complementarias entre sí. La clasificación tiene en cuenta la causa, la gradación o grado de actividad que se evalúa según la necrosis e inflamación y el estadio evolutivo de la enfermedad, dado por la presencia e intensidad de la fibrosis.

En pacientes pediátricos, la hepatitis crónica, a diferencia de los adultos, suele presentarse como resultado de enfermedades que existen desde el nacimiento. Las enfermedades genético metabólicas: deficiencia de α_1-antitripsina (α_1-AT), tirosinemia, atresia de vías biliares, entre otras, que tienen un comportamiento progresivo con serio deterioro de la estructura del tejido hepático y sus funciones, donde el trasplante es hasta nuestros días la única opción terapéutica.

Otras causas pueden ser adquiridas durante la infancia, como se presenta en los cuadros 121.10 y 121.11.

CUADRO CLÍNICO

La enfermedad incide en ambos sexos y en todos los grupos de edades, pero existen diferencias que dependen de la causa. Las enfermedades geneticometabólicas como la deficiencia de α_1-AT, tirosinemia y la glucogenosis, provocan desde el nacimiento lesiones severas en el hígado. La hepatitis crónica suele seguir un curso silente. Puede autolimitarse o permanecer estable durante largo tiempo, pero frecuentemente puede progresar hacia la cirrosis.

La hepatitis crónica puede tener diferentes formas de presentación:

- Comienzo agudo.
- Comienzo insidioso, con síntomas generales.
- Asintomático.

La mayoría de los pacientes con hepatitis crónica están prácticamente asintomáticos y la enfermedad se identifica al explorar al paciente por otro motivo, como en un examen físico fortuito o alguna enfermedad intercurrente, como suele ocurrir en las hepatitis provocadas por los virus B y C, donde no se precisa la vía de transmisión y se caracterizan por un largo período de incubación y evolución a la cronicidad. En ocasiones, el individuo puede comportarse como un portador crónico asintomático y en determinado momento manifestarse ya en estadio de hepatitis crónica severa e incluso comenzar como una cirrosis hepática descompensada como suele ocurrir en cerca del 20 % de los pacientes infectados por el virus B y casi el 50 % por el virus C. Sin embargo, esto no se cumple en los lactantes infectados en el primer año de vida donde cerca del 90 % pueden evolucionar hacia una hepatitis crónica en estos virus.

Cuadro 121.10. Causas de hepatitis crónicas en el niño

Virales	**Autoinmune**	**Drogas**	**Tóxicos**	**Metabólicas**
- Virus de la hepatitis B (VHB)	- Tipo 1 (ANA+, SMA+)	- Isoniacida	- Alimentación parenteral prolongada	- Deficiencia de α_1 antitripsina
- Virus de la hepatitis C (VHC)	- Tipo 2 (LKM1+)	- Nitrofurantoína	- Tetracloruro de carbono	- Enfermedad de Wilson
- Virus de la hepatitis D (VHD)		- Metildopa	- Alcohol	- Fibrosis quística
- CMV		- Oxifenisatina	- Hierro	- Tirosinemia
- Rubéola		- Ketoconazol		- Glucogenosis hepática.
- VIH		- Clometasina		
- EB		- Dantrolene		
		- Antitiroideos		
		- Eritromicina		
		- Clorpromacina		
		- Azatioprina		
		- Cimetidina		
		- Sulfonamidas		
		- Fenilbutazona		
		- Carbamazepina		

Cuadro 121.11. Clasificación histológica de la hepatitis crónica según el grado de actividad y el estadio

Grado de actividad
- Mínima
- Leve
- Moderada
- Severa

Estadio
- Sin fibrosis
- Con fibrosis leve
- Con fibrosis moderada
- Con fibrosis severa

Desmet VJ et al: Clasification of chronic hepatitis. Diagnosis, grading and staging. Hepatology 1994;19:1513-20.

Las manifestaciones clínicas de una hepatitis crónica, pueden presentarse de forma lenta e insidiosa, con discretas referencias por el paciente de toma del estado general. El íctero y coluria puede ser la primera señal del proceso de citolisis hepática. Cuando este íctero es de carácter obstructivo, el paciente puede referir prurito, por el depósito de bilirrubina en la piel. La falta de apetito y el cansancio fácil es en ocasión imperceptible. El niño mayor puede referir artralgia y mialgia.

El examen físico en el niño, generalmente no ofrece dato alguno. Suele ser normal, aunque puede hallarse una hepatomegalia moderada, en particular en estadios avanzados y de evolución hacia la cirrosis, puede ser grande, nodular, con aumento de la consistencia, asociado a estigmas cutáneos de enfermedad hepática crónica. En ocasiones, se puede detectar esplenomegalia como resultado de signos incipientes de hipertensión portal. Cuando la enfermedad ha evolucionado a la cirrosis; el edema y la ascitis son el resultado de la hipoproteinemia, el sangramiento digestivo alto o bajo por las várices ya sean esofágicas, rectales o gástricas producto de la hipertensión portal son de mal pronóstico y peligro para la vida del paciente. La circulación colateral en el abdomen y las lesiones vasculares son otras de las manifestaciones del daño crónico: eritema palmar, telangiectasias, arañas vasculares y dedos en palillo de tambor.

Manifestaciones extrahepáticas: La enfermedad de Wilson tiene como característica la presencia de anillos de Kayser-Fleischer, aunque también puede verse en ciertas colestasis crónicas (ver Enfermedad de Wilson).

En las infecciones por los virus B, C, Epstein Barr y otros, se afecta la piel por la presencia de acrodermatitis papular, descrita por *Gianotti y Crosti* que son lesiones maculopapulosas.

Formas de presentación de las hepatitis crónicas en la infancia
- Persistencia por más de 3 meses de aparente hepatitis aguda.
- Historia de hipertransaminemia por más de 6 meses.
- Historia de hiperbilirrubinemia conjugada en la infancia temprana.
- Familiar de enfermedad hepática crónica, hereditaria o autoinmune.
- Recaída de una supuesta hepatitis aguda.
- Antecedentes previos de hepatitis B, C ó no-A, no-E.

DIAGNÓSTICO

Conocer los antecedentes familiares, la evidencia de otros familiares con malformaciones de las vías biliares, infecciones perinatales. Los antecedentes epidemiológicos resultan de gran utilidad para la orientación en el diagnóstico de muchas de las causas de hepatitis crónica en el niño. El examen físico puede facilitar el diagnóstico sin necesidad de estudios complementarios.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Las pruebas de laboratorio aportan resultados inestables, ya que pueden estar normales o ligeramente elevadas, como es el caso de la transaminasas.

Existen también los estudios complementarios para el diagnóstico causal de la hepatitis crónica, que pueden ser característicos, pero no específicos de enfermedad como las determinaciones de cobre y ceruloplasmina en la enfermedad de Wilson, la determinación de α_1-antitripsina, electroforesis de proteínas, entre otros.

Los marcadores de las hepatitis virales B y C, resultan muy útiles para establecer el criterio del mejor candidato para aplicar el tratamiento antiviral y determinar posteriormente su respuesta (Cuadro 121.12).

Estudios morfológicos del hígado laparoscopia: nos permite hacer una valoración macroscópica del hígado, precisando su tamaño, color, superficie, borde y consistencia. Además, las características del bazo, su tamaño y aspecto.

Habitualmente, el hígado, en la hepatitis crónica, se observa de color rojo pálido, la superficie suele estar ondulada, el borde romo y la consistencia aumentada. En estadios avanzados, pueden aparecer en la superficie nódulos incipientes de variados tamaños, considerados ya el preámbulo para la cirrosis hepática. Además, es útil para realizar la biopsia dirigida a la zona de mayor interés.

Biopsia hepática: se confirma que la biopsia hepática continúa siendo la regla de oro para el diagnóstico, clasificación y pronóstico de las HC. Se puede realizar bajo control ultrasonográfico, laparoscópico, "a ciegas" o por la vía transyugular. Por este estudio, se muestra el grado de actividad necroinflamatoria, la presencia de fibrosis o no, todos de gran valor pronóstico y para decidir el tratamiento.

Cuadro 121.12. Criterios para aplicar tratamiento antiviral.

Pruebas bioquímicas:
- Aminotransferasas:
  - Alanino aminotransferasas (ALAT).
  - Aspartato aminotransferasas (ASAT).
- Fosfatasa alcalina.
- Gammaglutamiltranspeptidasa (GGT).
- Bilirrubinas.

Otras pruebas serológicas:
- Determinación de α_1 antitripsina y fenotipo del sistema Pi.
- Cobre y ceruloplasmina.
- Hierro sérico, ferritina.
- Cuantificación de inmunoglobulinas.
- Electroforesis de proteínas.
- Proteínas totales y albúmina.
- Tiempo de protrombina.
- Electrólitos en sudor.
- Determinación de anticuerpos específicos de autoinmunidad:
  - anticuerpo antimúsculo liso (ASMA).
  - anticuerpo antimitocondrial (AMA).
  - anticuerpo antirreticulina (ARA).
  - anticuerpo antinuclear (ANA).
  - anticuerpo antimicrosomal de hígado y riñón (anti LKM_1).
  - antígeno soluble del hígado (SLA).

Marcadores virales:
- Hepatitis B:
  - Antígeno de superficie del virus B de la hepatitis (AgsHB)
  - Antígeno e del virus B de la hepatitis (AgeHB)
  - ADN-VBH: Su determinación en el suero permite definir la fase replicativa o no replicativa de la enfermedad.
- Hepatitis C
  - Anticuerpo contra el virus C de la hepatitis (antiVCH)
  - ARN del virus C (ARN- VCH)

Con la muestra de tejido hepático obtenida, se realizan también pruebas histoquímicas con coloraciones especiales para el diagnóstico de determinadas patologías, como en la enfermedad de Wilson, deficiencia de α_1-AT, entre otros.

Otros estudios ultrasonografía: técnica muy útil e inocua. Se puede constatar un hígado normal o disminuido de tamaño, de aspecto nodular, con desorganización del parénquima, acompañado por esplenomegalia o no y ascitis en los casos muy avanzados.

Tomografía axial computarizada (TAC), Resonancia magnética nuclear (RMN), Gammagrafia marcada con tecnesio99: No son imprescindibles para el diagnóstico y por su alto costo son omitidas, sin embargo, son muy útiles para el diagnóstico de las malformaciones de las vías biliares y del parénquima hepático.

COMPLICACIONES

Hepáticas
- Insuficiencia hepática: hiperaguda, subfulminante, fulminante.
- Cirrosis hepática, hepatocarcinoma.

Extrahepáticas
- Neumonía atípica.
- Pleuritis exudativa.
- Miocarditis.
- Pancreatitis aguda.
- Anemia aplástica.
- Anemia hemolítica.
- Neuropatía periférica.
- Mielitis transversa.
- Glomerulonefritis.
- Insuficiencia renal.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Poliarteritis nudosa.

Causas principales de hepatitis crónica

Hepatitis crónicas virales: en la infancia, la HC por virus B, ha sido la principal causa en Cuba, a diferencia de lo reportado en Europa y Estados Unidos, donde predominan las hepatitis autoinmunes. Con el establecimiento del Programa Nacional de Vacunación de la hepatitis B desde 1992, se ha producido una significativa reducción de este virus en la población cubana, en especial en la infancia.

La afectación del hígado en las HC virales producidas por los virus B y C es mediada por mecanismos inmunológicos. La terapia antiviral ha sido decisiva para ambos virus, en un inicio con el interferon solo, o combinado con los análogos de nucleótidos, usando la lamivudina y el adefovir dipivoxil para la hepatitis B y la ribavirina para la hepatitis C, han resultado útiles para la replicación viral y enfrentar el proceso de cronicidad, con resultados beneficiosos (ver HC viral).

La hepatitis crónica asociada a infección por el VHB y VHC ocurre aproximadamente en el 10 y 50 % respectivamente de las enfermedades crónicas del hígado. En el caso del virus D ocurre en el 13 %. El daño hepatocelular puede presentarse como una respuesta inmune dirigida contra antígenos virales expresados en la membrana celular del hepatocito. Este fenómeno se ejemplifica en la

infección por el virus B, influyendo en las diferentes formas clínicas de expresión, las cuales varían desde la forma asintomática hasta la hepatitis grave.

Hepatitis autoinmune: la hepatitis autoinmune (HAI) predomina en el sexo femenino, en adolescentes y jóvenes con cierta predisposición genética. Está considerada como una enfermedad grave, por tener una evolución más rápida y tórpida que en el adulto. La terapia con inmunosupresores (esteroides combinados con azatioprina) pueden mejorar la sobrevida, pero se exigen esquemas de tratamiento muy prolongados por la tendencia a la recaída cuando estos se suspenden (ver Hepatitis autoinmune).

El daño del tejido hepático dependerá de la causa y la intensidad de la respuesta del hígado. La lesión puede permanecer estática con un daño mínimo o evolucionar progresiva y rápidamente a la cirrosis.

En la HAI el tratamiento debe aplicarse lo más pronto posible, por ser la HAI una enfermedad grave y la insuficiencia hepática puede instalarse sin contemplar el tiempo transcurrido.

Hepatitis por medicamentos: los medicamentos considerados hepatotóxicos son capaces de producir daño hepático con una dosis predeterminada en todos los individuos. El hígado realiza una función muy importante en el metabolismo de las drogas, transformándolas en sus formas activas, así como garantizar su excreción del cuerpo por diferentes vías, como la digestiva y renal. Esta acción beneficiosa para el organismo, no deja de poner en peligro su integridad por la toxicidad de sus metabolitos. La enfermedad hepática inducida por drogas es poco frecuente en niños, por lo que no suele considerarse en la práctica médica diaria. Por otro lado, la hepatotoxicidad por drogas se asemeja mucho a otras hepatitis, lo que hace más difícil su diagnóstico. La anamnesis es muy importante en estos casos. El pronóstico de estos pacientes estará determinado por el efecto tóxico del producto en el tejido hepático, y el tiempo de exposición y la interrupción de su administración. Debe desaparecer la sintomatología durante un período posterior a su exposición, en dependencia del medicamento que desencadenó la toxicidad.

En el cuadro 121.13, se muestra un resumen de medicamentos reconocidos como hepatotóxicos y sus efectos en el hígado.

Deficiencia de α_1-antitripsina (α_1-AT). Esta enfermedad se relaciona con múltiples formas de daño hepático, incluyendo hepatitis crónica, colestasis neonatal y cirrosis. En el adulto, las manifestaciones respiratorias crónicas, como el enfisema pulmonar, son más frecuentes. La deficiencia de la proteína circulante es lo que produce el daño en el hígado, por su anormal acumulación en el parénquima hepático. La biopsia hepática puede mostrar en el tejido elementos característicos conocidos como glóbulos intracitoplasmáticos ácido peryódico de Schiff positivos (PAS+), resistentes a la digestión con diastasa. El diagnóstico puede ser sospechado en ausencia de α_1 globulinas en la electroforesis de proteínas séricas, pero debe ser documentado con la determinación de los niveles séricos de α_1-AT. El tratamiento es inespecífico y el transplante hepático es la única cura conocida, cuando el daño del hígado es severo.

En la evaluación de estos pacientes debe prestarse especial atención al desarrollo de hepatocarcinoma y a la posible coexistencia de enfisema. Tras el trasplante, el paciente adquiere el fenotipo del donante y niveles plasmáticos normales de α_1-AT.

La enfermedad de Wilson: la expresión clínica de la enfermedad de Wilson es variable y los signos y/o síntomas dependen de los órganos más afectados. La mayoría de pacientes presentan manifestaciones hepáticas, neuropsiquiátricas o ambas. Del 5 al 10 % cursan con otros síntomas o signos no relacionados con estos órganos, tales como anemia hemolítica, artropatía, osteoporosis o nefropatía. Generalmente la enfermedad comienza entre los 15 y los 50 años.

Es una enfermedad autosómica recesiva con trastornos en el metabolismo del cobre, que resulta en una excesiva acumulación de este metal en el hígado y otros tejidos. Los síntomas se presentan generalmente antes o durante la adolescencia, a partir de los 5 años de edad. La enfermedad tiene múltiples presentaciones clínicas; la más común es la hepatitis crónica en cualquiera de las variedades descritas anteriormente. El diagnóstico debe ser sospechado en niños mayores y adolescentes que presentan disfunción hepática asociada o no con alteraciones neurológicas, psiquiátricas, esqueléticas, hematológicas o renales. El diagnóstico definitivo se basa en la presencia de la histopatología hepática característica, aumento de la cantidad de cobre en el tejido hepático, disminución de la ceruloplasmina en el plasma y aumento en la excreción de cobre urinario. La importancia del diagnóstico precoz se fundamenta en la existencia de un tratamiento altamente eficaz, basado en el uso de quelantes de cobre (D penicilamina, trientine) y en una dieta pobre en cobre de por vida. El transplante hepático es la única alternativa para los pacientes que no resuelven con el tratamiento con daño hepático terminal o hepatitis fulminante.

Cuadro 121.13. Drogas hepatotóxicas y tipos de hepatopatías

Tipos de hepatopatías	Drogas
Hepatitis aguda	Metildopa, isoniacida, halotano, fenitoina
Hepatitis colestásica	Eritromicina, clorpromacina, azatioprina, nitrofurantoína, cimetidina
Necrosis zonal de células hepáticas	Acetaminofén
Colestasis leve	Estrógenos, ciclosporinas
Esteatonecrosis (similar a hepatitis alcohólica)	Preexilian, amiodarona
Fosfolipidosis	Amiodarona
Esteatosis microvesicular	Acido valproico, tetraciclina
Granulomatosis	Sulfonamidas, fenilbutazona, carbamazepina
Cirrosis biliar	Practolol, clorpropamida
Colangitis esclerosante	Floxuridina vía arteria hepática
Cambios vasculares hepáticos, peliosis	Estrógenos, andrógenos
Trombosis de la vena hepática	Estrógenos (contraceptivos orales)
Enfermedad venooclusiva	Tioguanina, busulfan, pirrolizidina (Senecio) alcaloides
Hipertensión portal no-cirrótica	Clorhidrato vinilo, arsénico
Adenoma de células hepáticas	Estrógenos (contraceptivos orales), esteroides anabólicos
Tumores malignos	Estrógenos, esteroides anabólicos, clorhidrato vinilo
Porfiria 2,3,7,8	Tetraclorodibenzo-p-dioxin, cloroquina

Fibrosis quística del páncreas: la fibrosis quística es la enfermedad genética letal más frecuente en individuos del grupo étnico caucásico. Se hereda en forma autosómica recesiva, generando una disfunción generalizada en el sistema glandular exocrino, que afecta a los sistemas: gastrointestinal, respiratorio, hepatobiliar y reproductivo. Los elementos centrales de la enfermedad son: el daño pulmonar crónico responsable de la mayor morbilidad y mortalidad, y la insuficiencia pancreática, con su correspondiente malabsorción y compromiso nutricional. Sin embargo, hasta 50 % de los pacientes presentan complicaciones hepatobiliares, incluyendo hepatitis crónica y, en 5 %, cirrosis. La sospecha clínica debe documentarse con un estudio de electrólitos del sudor. El tratamiento de esta compleja enfermedad es multisistémico, involucrando especialistas de diversas áreas. Sin embargo, en la actualidad, la hepatitis crónica que se presenta en la fibrosis quística no tiene tratamiento específico.

Otras enfermedades: otras enfermedades causantes de hepatitis crónica, poco frecuentes en el niño, requieren de tratamientos específicos o, en ocasiones, como la glucogenosis, tirosinemia, entre otras, suelen tener un pronóstico desfavorable.

La atresia y malformaciones de las vías biliares extrahepáticas exigen soluciones quirúrgicas en etapas iniciales de su diagnóstico, pues la evolución a la cirrosis biliar es inminente en los primeros meses de vida.

En enfermedades sistémicas de naturaleza inmunológica como la colitis ulcerosa crónica y la enfermedad de Crohn, puede presentar la HC como manifestación extraintestinal.

Criterios para evaluación de las hepatitis crónicas

- *Hematología y bioquímica*
  - Hemograma completo
  - Tiempo de protrombina
  - Alanina de aminotransferasa (ALAT/TGP)
  - Aspartato de aminotransferasa (ASAT/TGO)
  - Gamma-glutamiltransferasa (GGT)
  - Fosfatasa alcalina
  - Bilirrubina y fracciones
  - Electroforesis de proteínas
- *Específicos virales*
  - Virus B: Ags HB y antisHB
  - IgM e IgG anticHB,
  - Age HB y antieHB,
  - ADN virus B
  - Virus C: antiHVC y ARN HVC
  - Virus D: antiHVD
- *Hepatitis autoinmune*
  - Anticuerpo antimúsculo liso (SMA, siglas en inglés)
  - Anticuerpo antinuclear (ANA, siglas en inglés)
  - Anticuerpo antiactina
  - Anticuerpo antimicrosomal hígado/riñon (LKM1 siglas en inglés)
- *Hepatitis metabólicas/genéticas*
  - Wilson: Ceruloplasmina
    Cobre en orina 24h
    Cobre en tejido hepático
  - Def. α_1-antitripsina: Fenotipo Pi (inhibidor de proteasa)
  - Fibrosis quística: Electrólitos en sudor
- *Exámenes anatómicos*
  - Ecografía abdominal
  - Tomografía axial hígado/bazo
  - Gammagrafía hepática
  - Laparoscopia/biopsia de hígado

Hepatitis crónica viral

Los virus son la causa más frecuente de hepatitis crónica, los más comunes son el de la hepatitis B (VHB), C (VHC) y D (VHD). El A y el E jamás evolucionan a la cronicidad. La hepatitis crónica asociada a infección por VHB y VHC ocurre en aproximadamente el 10 y 50 % respectivamente de los sujetos infectados, mientras que la prevalencia de VHD en niños con antígeno de superficie positivo para VHB (AgsHB) es alrededor del 13 %.

El daño hepatocelular es mediado por una respuesta inmune celular dirigida contra antígenos virales expresados en la membrana celular del hepatocito. Este mecanismo final es compartido con otras formas de hepatitis crónica, resultando en lisis de hepatocitos, mediado por daño celular antígeno específico. La evolución a la cronicidad puede estar influida por un estado inmune anormal del huésped, la adquisición del virus en cuestión en forma temprana en la niñez y el uso concomitante de esteroides. Los niños con hepatitis viral crónica presentan un amplio espectro de anormalidades clínicas y bioquímicas, variando desde la forma asintomática hasta la hepatitis grave o el estado de portador crónico. El diagnóstico se basa en los elementos clínicos, la histopatología y la serología (ver Hepatitis viral aguda).

La lesión hepática crónica es progresiva, provocando daño severo del órgano, evolucionando a la cirrosis hepática e incluso al hepatocarcinoma. La hepatitis crónica adquirida ya sea en la infancia, en la adolescencia o edad adulta, puede evolucionar con episodios de reactivación viral, reaparición de disfunción hepática, aparición de mutantes virales o sobreinfectarse con virus D (delta).

La clonación del HCV en 1989, por el grupo de Houghton, sin antes visualizar las partículas virales o cultivar el virus, más aún sin contar con una prueba para detectar sus anticuerpos, fue un hecho sin precedentes en la virología. Constituye la piedra angular que guió a otros científicos que, mediante el uso de un abordaje molecular puro, descubrieron otros virus causantes de hepatitis como el E, el G, el agente GB, el VTT (llamado así, pues el virus asociado a hepatitis postransfusional, fue aislado por primera vez en un paciente con iniciales TT, en Japón, en 1997) y el virus 8 del herpes, entre otros.

Las pruebas moleculares pueden, en la hepatitis B, determinar el ADN del virus y su enzima, el ADN polimerasa; y en la hepatitis C permiten detectar el ARN viral de forma cualitativa (viremia) o cuantitativa (carga viral) y el genotipo del HCV. La utilidad de estas pruebas radica en que posibilitan la confirmación causal de la enfermedad hepática, la indicación del tratamiento antiviral en conjunto con las determinaciones bioquímicas y la biopsia hepática, la vigilancia del tratamiento antiviral y el establecimiento de su duración de acuerdo con el genotipo en el caso de la hepatitis C y el pronóstico en conjunto con otros factores.

La hepatitis crónica por virus B en la infancia es una afección controlada en Cuba y en vías de eliminación, pues desde 1991 se logró producir por ingeniería genética en el país una vacuna recombinante contra la hepatitis B, de elevada seguridad por sus características de alta inmunogenicidad y eficacia y de escasa reactogenicidad. Esta vacuna fabricada por el Centro Nacional de Ingeniería Genética y Biotecnología permitió establecer por el Ministerio de Salud Pública, a partir de 1992, un Programa Nacional de Vacunación universal no para solo a los recién nacidos, sino a las cohortes de niños escolares de 8 y 14 años de edad desde 1994, alcanzando antes de llegar a 2000 que toda la población infantil y adolescente, e incluso hasta 20 años de edad hayan sido inmunizados con una cobertura de vacunación nacional del 98 %. Recientemente se ha comenzado a administrar una inmunoglobulina hiperinmune contra la hepatitis B de producción nacional, a los recién nacidos para lograr un mayor nivel de protección en el primer mes de vida, en especial en los niños hijos de madres portadoras del antígeno de superficie de la hepatitis B. El impacto de la vacuna ha sido reconocido internacionalmente como resultado del establecimiento de un Programa de Inmunización único, coherente, gratuito y universal en la población infantil cubana (Figura 121.4), no reportándose desde el 2000, hasta la actualidad hepatitis aguda por virus B en los niños menores de 5 años de edad (Fig. 121.5).

Hepatitis crónica por virus B

PATOGENIA

El daño hepatocelular es mediado por una respuesta inmune celular dirigida contra antígenos virales expresados en la membrana de los hepatocitos provocando lisis en ellos, mediado por daño celular antígeno específico. La evolución a la cronicidad puede estar influida por un estado inmune anormal del huésped, el uso concomitante de esteroides, o la adquisición del virus en forma temprana en la niñez.

En los mecanismos patogénicos intervienen la respuesta inmune del huésped y los factores virales. En relación con los factores del huésped: está demostrado en los lactantes que adquieren la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en fase replicativa en el momento del nacimiento presentan una tasa elevada de infección crónica y replicación viral, por poseer un sistema inmune inmaduro; pero la lesión hepática es, en general, leve; sin embargo, en la insuficiencia hepática fulminante inducida por el VHB hay una respuesta inmune enérgica, con niveles virales bajos y una necrosis celular masiva.

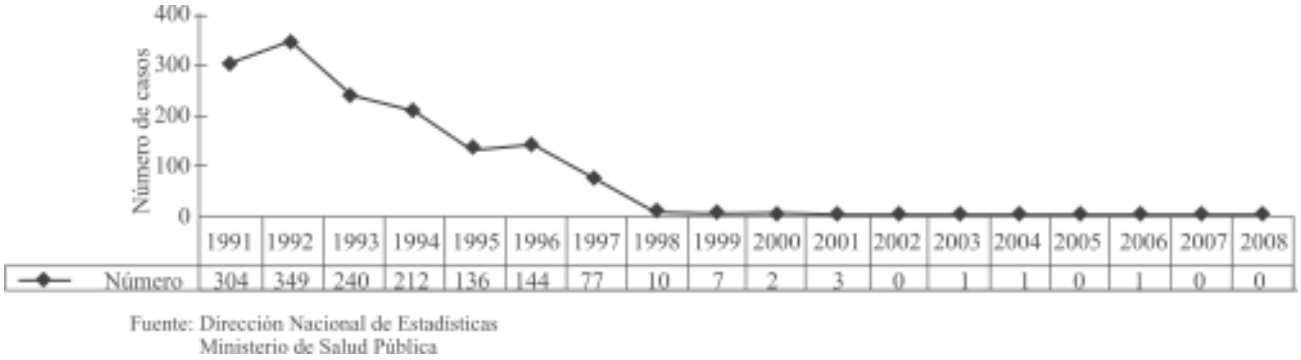


Fig. 121.4. Impacto del Programa de vacunación en menores de 15 años de edad.

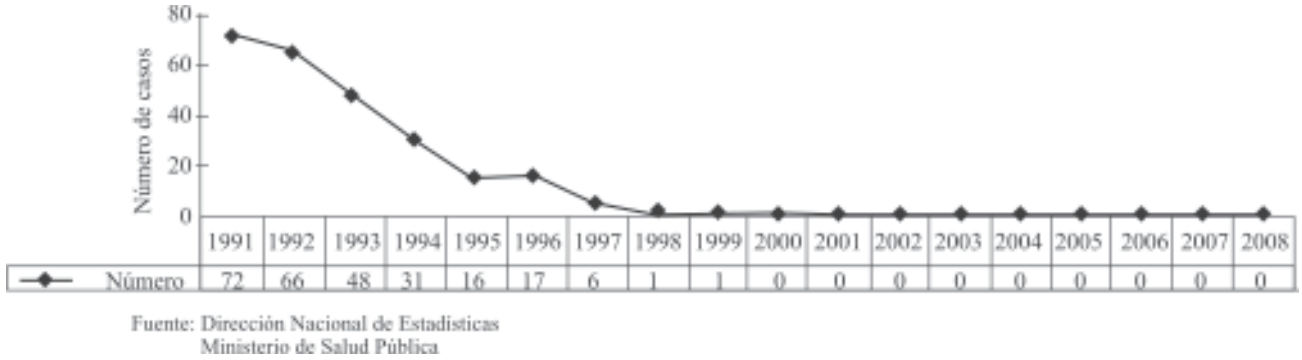


Fig. 121.5. Impacto del Programa de vacunación en menores de 5 años de edad.

El daño hepático se produce por la interacción del virus (huésped) con el hospedero, no solamente por su acción directa al tejido (in situ). Se sabe existe una incapacidad del hospedero para eliminar al virus de su sangre y esto se explica por la incapacidad de su sistema inmune y las características de la replicación viral al integrarse el genoma del virus al genoma de la célula hepática.

Los estudios realizados en animales de experimentación y en humanos acerca de las respuestas inmunes específicas y su asociación con la depuración viral, la persistencia viral y la lesión hepática han considerado diferencias según sea la infección aguda o crónica.

En las hepatitis agudas hay respuestas específicas a múltiples antígenos virales en la clase II y clase I del complejo mayor de histocompatibilidad y en los linfocitos T restringidos (CD4 y CD8+) en especial en los últimos, que constituyen la mayor parte de lo linfocitos T citotóxicos. En la infección crónica, que no alcanzan a eliminar el virus, los linfocitos CD4 y CD8 están disminuidos. En ambas infecciones, aguda y crónica, sin embargo, la respuesta inmune humoral está conservada.

Por otra parte, se conoce que son los linfocitos T citotóxicos responsables de la necrosis de los hepatocitos, lo que determina la destrucción de las células infectadas por el virus. Sin embargo, en este mecanismo se han involucrado otros factores como respuestas inmunes mediadas por citocinas inflamatorias, que pueden ser muy importantes para la depuración viral, pues la cantidad de hepatocitos que son infectados es mayor que la cantidad de linfocitos T citotóxicos involucrados. Entre estos se ha señalado el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα, sigla en inglés de factor de necrosis tumoral) y el interferón gamma (INFγ) como mediadores principales de esta depuración del virus B no específica de antígeno.

En relación con los factores virales: se han descrito formas mutantes del virus B en los genes de la región precore, de la región superficie y de la región X. Esto suele ocurrir como consecuencia de una lectura defectuosa durante las actividades del ADN polimerasa, reverso-transcriptasa del VHB, dando lugar a variaciones en la secuencia en la mayoría de las regiones del genoma viral. Como resultado, el virus B circularía como

quasiespecies y los pacientes serían portadores de diferentes genotipos. Hay controversia en relación con las mutantes del core, debido a que en regiones como el norte de Europa y Estados Unidos, la infección crónica cursa con replicación viral activa y son positivos al Age HB; sin embargo, en el sur de Europa y Asia la enfermedad hepática es severa y la viremia activa, pero con ausencia del AgeHB. También se han hallado mutantes del gen de superficie, como las mutantes de escape descritas en pacientes transplantados con infecciones recurrentes, a pesar de haber sido vacunados con la inmunoglobulina contra el virus B (IgHB) y también en recién nacidos que han recibido inmunoprofilaxis pasiva con inmunoglobulina policlonal al virus B (gammaglobulina hiperinmune) que, a pesar de los niveles protectores de anticuerpo, se tornaron positivos al AgsHB, y desarrolló enfermedad hepática crónica. El virus de estos lactantes mostró una sustitución glicina-arginina (GA) en el aminoácido 145 en comparación con el virus aislado en la madre, y el virus mutante se unió a la inmunoglobulina para el virus B (anticuerpo-HB) con una afinidad menor que el virus de tipo salvaje.

Está establecido que en la infección crónica por virus B se produce una inadecuada respuesta inmunológica. En los sujetos con infección aguda y adecuada respuesta inmune, los hepatocitos infectados son destruidos de manera autolimitada con producción de anticuerpos (AnticHB) que impiden la infección de nuevas células hepáticas. Sin embargo, en los sujetos con infección crónica hay una baja formación de interleuquinas por parte de las células llamadas asesinas (NK, sigla en inglés de natural killer) y la respuesta específica de los linfocitos T no logra erradicar la infección, por lo que se mantiene el proceso crónico de necrosis e inflamación, que caracteriza a la hepatitis crónica.

Por otra parte, se han encontrado mutaciones en el gen polimerasa en pacientes que han llevado tratamiento antiviral y han desarrollado evidencias de resistencia a él. El mejor ejemplo de ello es el que ocurre durante el tratamiento con lamivudina, antiviral empleado en el tratamiento para la hepatitis crónica B. Estas mutantes tienen modificaciones en el locus YMDD en el dominio catalítico de la enzima polimerasa, lo que le confiere resistencia a este medicamento y sus similares.

EPIDEMIOLOGÍA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB), es considerada una de las más frecuentes, y produce tanto enfermedad aguda como crónica. Su transmisión es por vía parenteral, sexual y perinatal; las transfusiones sanguíneas son la principal y más importante vía de transmisión. En niños es del 5 %, más bajo que en adultos, en que se reporta del 8,8 al 12,5 %.

Afortunadamente, gracias a las medidas preventivas aplicadas en los últimos 20 años, como son los métodos de detección de marcadores serológicos (AgsHB) en los bancos de sangre, uso de material desechable de jeringuillas y agujas y el establecimiento de programas de vacunación en los diferentes países, se ha logrado disminuir considerablemente el riesgo de transmisión postransfusional.

La enfermedad provocada por infección del virus de la hepatitis B sigue siendo un grave problema de salud mundial, en especial en Asia, África, sur de Europa y América Latina, zonas donde es mayor su prevalencia, fluctuando con un rango del 10 al 20 %. En las áreas de alta endemicidad la infección ocurre durante la etapa de lactante y primeros años de vida. Antes de la implantación de los programas de vacunación universal a los recién nacidos orientados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el rango de infección con el antígeno de superficie del virus B era del 5 % antes de los 2 años de edad, correspondiendo al 10 % a partir de dicha edad, y mantenía después el mismo rango; sin embargo, los rangos de infección reflejada por seropositividad anticoreHB alcanzaba 50 % a los 15 años de edad. Esto sugiere que muchos de los portadores crónicos del virus B son infectados antes de los 2 años de edad en la población de dichos países.

La hepatitis crónica en el niño es más leve que la del adulto, y en la mayoría de los casos es asintomática. Su historia natural se caracteriza por ser una hepatitis crónica silente. La mayoría de los niños en la fase de replicación viral (AgeHB positivo) inicialmente pueden cursar con transaminasas normales o casi normales.

En el adolescente, la seroconversión espontánea del marcador serológico de replicación (AgeHB) es frecuente, pero la forma severa de expresión anatomopatológica con fibrosis significativa se reporta en la tercera parte de los pacientes con la posibilidad de evolucionar hacia cirrosis hepática (CH) y hepatocarcinoma (HCC).

La transmisión perinatal (vertical) es la transmisión madre-hijo, en madres portadoras del AgsHB a la cual cada día se le presta mayor atención, pues ha pasado a ser una de las posibles vías más importantes de adquirir la infección del virus en los países de alta endemicidad, aún más probable en las madres portadoras con signos de replicación viral (AgeHB positivo) y las coinfectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV).

Esta transmisión se produce cuando la madre tiene viriones circulantes en la sangre, donde resultan contaminados más del 90 % de los niños que nacen de una madre en estado de infecciosidad (AgeHB positivo) y 15 al 20 % de los que nacen de madres antiAgeHB positivo. El niño se infecta por contacto con la sangre de la madre a través del canal del parto, mucosas o lesiones cutáneas, en especial por erosión del pezón durante la lactancia materna. Esta transmisión es muy importante en Asia y África. Si en el tercer trimestre del embarazo, la madre sufre una hepatitis aguda o es portadora crónica, y está en fase replicativa (ADN viral y AgeHB positivos) se describe la infección prenatal por transmisión transplacentaria, la cual puede ocurrir en casi 5 % de los casos.

La infección por el virus B en la infancia evoluciona a la cronicidad en el 90 % de los recién nacidos y lactantes hijos de madres portadoras de la infección del virus y solo en el 10 % de los niños que se infectan por vía sanguínea. La infección en los primeros años de la vida, en la etapa de lactante y primera infancia (<5 años) es el principal factor de riesgo a la forma crónica.

En Cuba, se realiza sistemáticamente a toda mujer en la primera etapa del embarazo, al momento de la determinación de alfafetoproteína la pesquisa serológica de hepatitis B mediante el antígeno de superficie del virus B (AgsHB). De esta forma, se detecta a la madre infectada, se realiza el estudio de los marcadores de infecciosidad y se establecen medidas particulares de control al nacimiento del futuro hijo, aplicando la medidas de inmunoprofilaxis activa, con el esquema de vacunación para los hijos de madres infectadas (0, 1, 2 meses y reactivación al año de edad) y la gammaglobulina hiperinmune como inmunoprofilaxis pasiva. Además, el posterior control evolutivo a largo plazo de dicho niño nacido de madre infectada.

La transmisión horizontal es alta, cuando hay miembros de la familia infectados, como los hermanos o por el uso de jeringuillas inapropiadamente esterilizadas. Otra fuente de la infección son los niños institucionalizados con retraso mental y los que han recibido múltiples o grandes transfusiones de sangre relacionadas con otras enfermedades que lo requieren, como afecciones hematooncológicas y cirugía cardiovascular.

CUADRO CLÍNICO

La hepatitis crónica en el niño es más leve que la del adulto. Su historia natural se caracteriza por ser una hepatitis crónica silente, pues la infección por virus de la hepatitis B en niños es casi siempre asintomática y puede no ser diagnosticada si el paciente no ha presentado la forma aguda de la enfermedad. El cuadro clínico entonces se caracteriza por pródromos con íctero y síntomas asociados como prurito, náuseas y vómitos. La hepatomegalia es moderada y su consistencia variable. La hepatitis sintomática con ictericia excepcionalmente se continúa con una evolución a la cronicidad.

La hepatitis crónica se puede presentar por fatiga crónica y/o dolor leve en el abdomen superior, sin manifestaciones de descompensación. En ocasiones, la infección crónica se puede acompañar de manifestaciones extrahepáticas como glomerulonefritis proliferativa, vasculitis, periarteritis nudosa y anemia aplástica.

Habitualmente, el carcinoma hepatocelular (CHC) aparece después de los 20 años de infección crónica por el virus B, aunque se ha reportado en niños menores de 1 año de edad. El CHC ha sido descrito en niños asiáticos y de poblaciones occidentales.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

La mayoría de los niños en la fase de replicación viral (AgeHB positivo) inicialmente pueden cursar con aminotransferasas normales o casi normales o con fluctuaciones en los niveles séricos de ALAT y ASAT. En el cuadro 121.14 se muestran los marcadores serológicos de la hepatitis por virus B y su significado.

DIAGNÓSTICO

La infección crónica en los niños es asintomática en la mayoría de los casos y se diagnostican de forma ocasional durante un estudio exploratorio de rutina o pesquisaje familiar. Habitualmente, en la infección autolimitada, la duración no es mayor de 6 meses, en la hepatitis crónica es superior a este tiempo.

Para el diagnóstico de la infección crónica por virus B, se considera la persistencia de cifras elevadas de aminotransferasas y la persistencia del AgsHB por más de 6 meses. La alteración funcional (el grado de elevación de aminotransferasas), el nivel de ADN-VHB y las lesiones histológicas dependen de la relación individual de la viremia y el sistema inmunológico de cada niño, la cual puede modificarse en el tiempo.

El estudio serológico especifico de la hepatitis B permitirá conocer si se encuentra en estado replicativo o no. Los resultados de estos marcadores serológicos son necesarios como criterio para aplicar el tratamiento (Cuadro 121.15).

Cuadro 121.14. Marcadores serológicos de la hepatitis B: significado

AgsHB	Infección virus B (aguda o crónica)
IgM anticHB	Niveles altos >600 hepatitis aguda. Niveles bajos: infección crónica.
IgG anticHB	Exposición pasada al VHB o continuidad de la infección (si AntisHB es +).
AntisHB	Recuperación clínica a la infección, inmunidad, protección (posinfecciosa o vacunación).
AgeHB	Estado de alta infecciosidad (replicación del VHB) en infección aguda o crónica (persistencia > 6-8 semanas).
AntieHB	Seroconversión (AgeHB a AntieHB), estado no infeccioso con AgsHB+.
ADN polimerasa VHB	Indicador más sensible y específico de la infección viral persistente.
ADN VHB (hibridización directa)	Indicador más sensible aún detectable a 10^5 genomas/mL de replicación del VHB.
PCR del genoma del VHB	Técnica ultrasensible detectable a 10 genomas/mL.

Cuadro 121.15. Hepatitis crónica VHB.

Diagnóstico por anticuerpos		
Marcadores serológicos	**Fase replicativa**	**Fase no replicativa**
AgsHB	+	+
AgeHB	+	-
AntieHB	-	+
ADN viral	+	-

Como la denominación de hepatitis crónica se fundamenta en criterios histológicos específicos hallados en la biopsia hepática, por lo tanto, es un examen indispensable para establecer el diagnóstico. De una manera global, los niños en la fase AgeHB positiva tienen lesiones de hepatitis crónica en el 94 %, la mitad de ellos con actividad periportal, el 4 % no tienen lesiones aparentes, y el 2 % tienen cirrosis.

Se pronostica que los pacientes con infección crónica a lo largo de la vida, puedan volver a la normalidad y negativizar el AgsHB elevando los títulos de sus anticuerpos. Sin embargo, en esta espera se pueden comportar en distintas fases que constituyen la historia natural del virus B. Estas fases juegan un papel fundamental en la reacción del tejido y el consecuente daño hepático, y se basa fundamentalmente en la interpretación de los marcadores virales (Cuadro 121.16):

- Fase "replicativa o de alta replicación". Caracterizada por una replicación viral muy elevada, con antígeno e de la hepatitis B (AgeHB positivo) y nivel alto de ADN-VHB. Esta fase cursa con elevación de transaminasas y con datos de actividad inflamatoria en la biopsia hepática (Fig. 121.6).
- Fase "de eliminación". Hay una mayor activación inmunológica, que conduce a una reducción de la viremia y a mayor disfunción hepática. Cursa con AgeHB positivo y niveles en descenso de ADN-VHB. En esta fase, se produce un aumento de las transaminasas respecto a los valores previos. En la biopsia son más severos los signos de inflamación.

Cuadro 121.16. Fases de infección crónica virus B

- Replicación
- Eliminación
- Baja replicación
- Portador inactivo

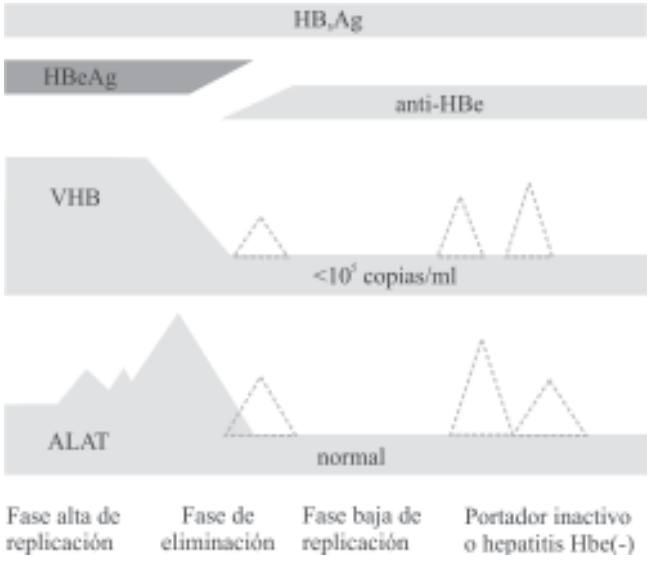


Fig. 121.6. Evolución de la hepatitis crónica B.

- Fase "no replicativa". Más exactamente de baja replicación, que se inicia con la negativización de AgeHB y de ADN-VHB y aparición de antiHBe. El virus sigue estando presente, pero la viremia es menor de 10^5 copias/mL y requiere técnicas muy sensibles (reacción en cadena de la polimerasa, PCR) para ser detectada. Por la técnica convencional de hibridación no se detecta ADN-VHB. El AgsHB permanece positivo. Las transaminasas se normalizan porque al haber una menor replicación viral se produce una menor expresión de antígenos virales en la membrana de los hepatocitos y se reduce la lisis hepatocitaria mediada inmunológicamente. La biopsia muestra pocos datos de inflamación portal y leve fibrosis portal. Sin embargo, en algunos sujetos hay fibrosis importante derivada del proceso inflamatorio que ha tenido lugar en las fases previas o cirrosis. Probablemente en las fases anteriores a la aparición de antiHBe tiene lugar la integración de parte del genoma del VHB (la codificante de AgsHB) en el genoma hepatocitario. Esta integración permite la producción abundante de AgsHB. Los niños que adquieren la infección en período perinatal pueden presentar una fase replicativa prolongada con niveles altos de viremia, aminotransferasas normales y sin inflamación histológica. Los pacientes con infección crónica se espera, que, a lo largo de la vida puedan volver a la normalidad y negativizar el AgsHB elevando títulos de sus anticuerpos. Sin embargo, en esta espera se pueden comportar de diferentes formas.
- Portador inactivo: (AgsHB positivo, AgeHB negativo, antieHB positivo, ADN negativo por hibridación). Cursan con transaminasas permanentemente normales, en la biopsia se aprecia componente mínimo inflamatorio y leve fibrosis. El pronóstico es bueno, con bajo riesgo de hepatocarcinoma y de cirrosis (menos del 2 % en 10 años). Hay un pequeño porcentaje de pacientes que pueden llegar a negativizar el AgsHB (0,6 % anual) con resolución de la infección.

Brotes de reactivación: consecutivo a un período variable de normalización en sujetos antiHbe reaparecen episodios de elevación de las aminotransferasas, actividad necroinflamatoria en el hígado, elevación de ADN-VHB con o sin seroconversión a AgeHB positivo. Estos episodios suelen ser asintomáticos, pero conducen, cuando son múltiples, a una progresiva lesión hepática.

Hepatitis crónica AgeHB negativa: son pacientes que presentan elevación de las aminotransferasas, a pesar de tener antiHBe. El ADN-VHB puede ser detectable por hibridación de forma continua o fluctuante. Estas "hepatitis AgeHB negativas" son debidas a la selección de mutantes en la región precore. Este problema aumenta su frecuencia con el paso del tiempo después de la seroconversión, y alcanza al 25 % de los pacientes en los 10 años siguientes al desarrollo de antiHBe. En los países del Mediterráneo y Asia se reporta en manera creciente esta variante de hepatitis crónica B.

PRONÓSTICO

La hepatitis crónica B puede evolucionar a cirrosis hepática durante la fase de replicación del AgeHB positivo o por inflamación persistente en la fase antieHB y a hepatocarcinoma. Estas graves complicaciones se pueden presentar en el 15 % de los niños infectados. El tratamiento con interferón acelera el proceso de seroconversión con la consiguiente disminución del tiempo de inflamación hepática. Los niños tratados alcanzan 33 % frente al 10 % en los que hacen seroconversión espontánea. En los que no son sometidos a terapia, predomina la prolongación y perpetuación de la replicación e infección crónica al virus B.

Los niños no respondedores a la monoterapia con IFN muestran respuesta satisfactoria con los análogos de nucleótidos LMV o adefovir, como si nunca antes hubiesen sido tratados. La resistencia a la LMV produce la aparición de la mutante YMDD. En estos casos, se indica el adefovir, que es hoy el antiviral de elección contra la infección crónica del virus B incluso en la infancia.

La historia natural del virus de la hepatitis B persiste como una infección de evolución a la cronicidad con pronóstico sombrío en muchos países del Tercer Mundo y entre los inmigrantes de los países endémicos, pues se adquiere en la infancia con facilidad, a pesar de los logros alcanzados en su prevención y las directivas de vacunación universal a los recién nacidos orientadas por la OMS, como son ciertas situaciones clínicas prevenibles que subsisten, como los niños nacidos de madres infectadas, que aún no reciben los beneficios de las medidas de inmunoprofilaxis o estas fueron improductivas, o los niños no inmunizados con convivientes de pacientes infectados (AgsHB positivo), o no reciben, por su costo, los beneficios de la terapia antiviral.

Hepatitis crónica por virus C

PATOGENIA

El mecanismo parece ser inmunomodulador, pues el virus no es citopático. El VHC replica en el hepatocito, aunque también puede ocurrir en otras células como linfocitos T, linfocitos B y monocitos, según lo atestigua la presencia del ARN viral del virus C en ellas. El daño hepático se relaciona con una respuesta inmunitaria celular. Linfocitos T citotóxicos y cooperadores (CD8 y CD4) reconocen a proteínas del VHC y originan la producción de citocinas proinflamatorias que determinan la

inflamación crónica del hígado y causan destrucción de los hepatocitos infectados. La presencia del virus prolonga y perpetúa la necrosis e inflamación del órgano y puede causar el desarrollo de un hepatocarcinoma.

La persistencia de la infección viral es significativa debido a que la viremia por VHC persiste en 85 % de los individuos con infección aguda y el ARN viral (carga viral) se detecta en cantidades bastante constantes en suero y plasma después de 1 año de infección. Durante el primer año puede sufrir oscilaciones, e incluso ser indetectable y luego rebotar; sin embargo, las remisiones espontáneas son muy raras después del primer año.

En la infancia, se ha descrito el aclaramiento espontáneo de la viremia en un intervalo de hasta 3 años consecutivos a la infección. Hasta el presente, no se ha logrado identificar un anticuerpo para la forma aguda o crónica del virus, aunque se sobreentiende acerca del desarrollo de anticuerpos contra las proteínas de envoltura del virus C.

EPIDEMIOLOGÍA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

La seroprevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), es 0,8 a 2 % en población adulta en muchas partes del mundo, excepto en las áreas hiperendémicas que es mayor. En niños, es mucho menor, 0 a 0,4 %, comparado con los niveles de hepatitis B. Es considerada actualmente como la primera causa de enfermedad hepática crónica, y la principal indicación para transplante hepático en países como Estados Unidos, donde la prevalencia es del 0,2 % en menores de 12 años de edad y 0,4 % entre 12 y 19 años de edad. En los últimos años, se ha logrado disminuir el número de individuos infectados gracias a los avances en los métodos de detección y tratamientos de la infección crónica.

En la transmisión vertical, si los lactantes no están infectados, el anticuerpo materno se elimina después del año de edad y en algunos casos, persisten hasta los 18 meses. El 70 % de los lactantes infectados presenta viremia al mes de edad, y el 90 % a los 3 meses, con anticuerpos positivos.

La transmisión vertical (madre-hijo) en comparación con el virus de la hepatitis B es menor, aunque se considera en las 2 últimas décadas como la mayor vía en la infancia. En estudio realizado en Argentina, entre los niños nacidos a partir de 1992, más del 95 % de los casos de hepatitis C se deben a esta vía.

Los hijos de madres con el virus C tienen riesgo de ser infectados en el período neonatal. El nivel de infección materna de ARN viral es una importante determinante en la infección. Los niños hijos de madre antiHVC positivo, pero ARN negativo, no tienen riesgo de transmisión materna de VHC. La coinfección con el HIV puede aumentar el riesgo de transmisión madre-hijo. El riesgo de transmisión madre-hijo es mayor, 5 a 36 %, con una media del 16 %, cuando la madre es antiHVC y antiVIH positivos; es aún mayor (36 %) si la madre es positiva a ARN-HVC y antiVIH. La lactancia materna juega un papel limitado en la transmisión. El ARN del virus C puede ser detectado en la leche materna, pero el título de viremia es mucho menor (10^5 copias/mL) que en el suero materno (10^5 a 2,5 x 10^7 copias/mL).

CUADRO CLÍNICO

Los niños con infección crónica por virus C son asintomáticos en el 90 % de los casos, el resto presenta alguna sintomatología de hepatitis crónica. El examen físico es habitualmente normal. Los síntomas de la hepatitis crónica por virus C son más evidentes en estadios avanzados o ante manifestaciones clínicas de descompensación de una cirrosis hepática (íctero, astenia, anorexia, ascitis). El niño puede tener antecedentes de familiares infectados que determinó la pesquisa del virus, de exposición parenteral o de haber recibido transfusiones de sangre.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Hay elevación continuada de las aminotransferasas y con menor frecuencia es oscilante, llegando con el curso de la enfermedad, en algunos, a ser normal, aunque persista la viremia. En la mitad de los pacientes nunca es mayor al doble del rango de normalidad. La severidad del daño hepático mostrará prolongación del tiempo de protrombina y disminución de la albúmina sérica. .La biopsia hepática es imprescindible, mostrando lesiones inflamatorias muy leves en el 75 %, moderada en el 22 % y solo severas en el 3 % de los casos.

Las pruebas diagnósticas para detectar la infección por el HCV se dividen en serológicas para la detección de anticuerpos y moleculares para identificar partículas virales. La detección de anticuerpos antiHCV es indicador de infección reciente o pasada por este virus.

La prueba serológica para detectar anticuerpos contra el virus que produce la infección de la hepatitis C (antiHVC), se efectúa por técnica de análisis enzimoinmuno absorbente (Elisa, siglas en inglés) de la que se cuenta con 3 generaciones consecutivas con el resultante progreso en la sensibilidad. Actualmente, se utilizan las de segunda y tercera generaciones; la prueba de tercera generación puede detectar anticuerpos de las 4 a las 10 semanas después del contagio. Esta técnica de tercera generación es la que se utiliza en la actualidad, incluye proteínas virales del core y de la región no estructural NS4 y NS5 del virus. Sin embargo, se presta para falsos positivos, en especial en personas sin factores de riesgo y sin datos de hepatopatía, como los

donadores de sangre o trabajadores de la salud. También pueden obtenerse resultados falsos negativos en individuos inmunocomprometidos, como pacientes con HIV, insuficiencia renal y crioglobulinemia esencial, relacionada con infección por HVC (Cuadro 121.17).

Cuadro 121.17. Diagnóstico serológico de la infección del virus de la hepatitis C

Métodos	Aguda	Resolución	Crónica
AntiHVC ELISA-3	+	+/-	+
IgM antiHVC (experimental)	+	-	-
antiHVC - RIBA 2 ó 3	+/indeterm	+/-	+
ARN HVC - PCR	+	-	+

Tomado de MM Jonas, Viral Hepatitis (2000)

Aunque en la mayoría de los pacientes con hepatitis C se detectan anticuerpos antiHCV desde la semana 8 a 9 hasta 6 meses después de la infección, se ha observado que en niños con inmunosupresión prolongada, como sucede en presencia de leucemia y neoplasias, se identifican anticuerpos en forma muy tardía, lo que retrasa el diagnóstico.

La prueba de inmunoblot recombinante (RIBA, sigla en inglés), que se ha empleado para confirmar los resultados positivos de la prueba de Elisa, utiliza antígenos similares a este pero en un formato de inmunoblot con las técnicas de segunda y tercera generaciones (RIBA-2 y RIBA-3). El uso de RIBA-3 se recomienda solo en poblaciones de bajo riesgo como los bancos de sangre. En fecha reciente, se cuestionó la utilidad de RIBA como prueba confirmatoria, puesto que estos casos requieren el estudio molecular que detecta la viremia para confirmar la infección; se recomienda practicar directamente esta prueba con objeto de disminuir los costos, en especial en los laboratorios donde se estudian cantidades muy grandes de sueros.

Las pruebas moleculares pueden detectar el ARN viral de forma cualitativa (viremia) o cuantitativa (carga viral) y el genotipo del HCV. La utilidad de estas pruebas radica en que posibilitan la confirmación etiológica de la enfermedad hepática, la indicación del tratamiento antiviral en conjunto con las determinaciones bioquímicas y la biopsia hepática, la vigilancia del tratamiento antiviral y el establecimiento de su duración de acuerdo con el genotipo, así como el pronóstico en conjunto con otros factores.

Para la viremia se usa la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, siglas en inglés). Es por ello que esta técnica se realiza para precisar el ARN-HCV y confirmar la hepatitis por virus C. Puesto que se diseñó para amplificar exclusivamente ADN, es necesario transformar antes el ARN del virus, mediante una transcripción invertida (RT), en ADN complementario (cADN) para luego amplificarlo. La prueba puede realizarse en sangre, tejido hepático y leucocitos.

Genotipos del virus C.: el genotipo del HCV puede ser un factor importante en el curso clínico de la enfermedad y su identificación tiene implicaciones de predicción de la respuesta al tratamiento. Los pacientes infectados con el genotipo 1b tienen un mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular, en comparación con los otros genotipos. El genotipo 1 se relaciona con una menor respuesta al tratamiento antiviral, y en los restantes genotipos (2 al 9) la respuesta es mayor. Un número importante de estudios muestra que tanto la carga viral como el genotipo son factores pronósticos independientes de la respuesta al tratamiento antiviral.

Las pruebas para detectar el genotipo del HCV se clasifican en 2 categorías:

- Pruebas de escrutinio para detectar mutaciones puntuales en el genoma del HCV.
- Pruebas confirmatorias que valoran segmentos más largos del virus.

Las pruebas de escrutinio incluyen el análisis del polimorfismo de un fragmento de restricción de la región 5' no codificante altamente conservada, el análisis de las secuencias 5' no codificantes por hibridación (método "dot blot") y PCR anidada para análisis del gen core mediante iniciador específico del genotipo. En la actualidad, también se dispone de otras pruebas comerciales que facilitan la determinación de genotipos en el laboratorio clínico. Se sugiere que la naturaleza de las cuasiespecies es una estrategia viral de persistencia, porque el virus evade de manera continua el control de la respuesta inmunitaria humoral y celular; sin embargo, deben existir otros mecanismos que determinan la persistencia de este virus.

Pruebas moleculares: las pruebas moleculares pueden detectar el ARN viral de forma cualitativa (viremia) o cuantitativa (carga viral) y el genotipo del VHC. La técnica de reacción en cadena de la polimerasa alcanza la máxima sensibilidad. Puesto que se diseñó para amplificar exclusivamente ADN, es necesario transformar antes el ARN del virus, mediante una transcripción invertida (RT), en ADN complementario (cADN) para luego amplificarlo. La prueba puede realizarse en sangre, tejido hepático y leucocitos, pero siempre deben cumplirse algunos requisitos importantes encaminados a no obtener resultados falsos negativos. La reacción de polimerasa en cadena (PCR siglas en inglés) es una tecnología que revolucionó la ciencia en los últimos años.

Las pruebas moleculares cualitativas se usan para confirmar infección activa por el HVC en algunos pacientes seropositivos con resultados dudosos, para diagnosticar la infección en los seronegativos con sospecha clínica y para determinar la respuesta de la terapia antiviral. Se recomienda que todas las pruebas de biología molecular para detectar ARN del HCV, sean caseras o comerciales, se utilice el estándar OMS 96/790 para minimizar el factor error y las unidades internacionales para comparar los resultados.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hepatitis C se sospecha en todo niño con cualquiera de las siguientes condiciones: antecedentes de transfusiones, que se trate de un paciente de alto riesgo o hijo de madre con anticuerpos antiHCV positivos.

La hepatitis crónica por el virus C (VHC) en los niños suele ser asintomática y mayoritariamente son detectados por el pesquisaje en pacientes potencialmente de riesgo, como aquellos sometidos a grandes cirugías y transfundidos, donde pueden recibir la infección. El daño hepático mínimo solo se expresa por ligera elevación de las aminotransferasas, apenas el doble de su cifra normal.

La demostración de la infección se basa en 2 aspectos:

- Demostración de anticuerpos contra el virus.
- La presencia del virus (ARN del virus C).

La biopsia hepática proporciona información importante del daño hepático, aunque actualmente se ha cuestionado su utilidad para el diagnostico de la hepatitis crónica C, pues se ha demostrado en varios estudios la poca correlación entre las manifestaciones clínicas, las cifras de aminotransferasas y el daño en el tejido hepático, pero aún continua siendo la piedra angular para el diagnóstico de la hepatitis crónica C.

El tejido hepático obtenido por la biopsia hepática suele presentar un infiltrado inflamatorio en el espacio porta de baja intensidad en el 75 % de los casos. La fibrosis portal también es leve (estadio 1) en el 50 % de los casos. Los estadios muy avanzados con mucha fibrosis y/o cirrosis se observan en el 4,5 y 1 % respectivamente. Una fibrosis significativa se instala después de mucho tiempo, al menos 10 años, de la infección por el virus, lo cual indica que a mayor tiempo de evolución mayor es la fibrosis. La progresión de esta no es igual en todos los pacientes y puede depender de factores influidos por el sistema inmune del huésped.

Tanto la carga viral, como el genotipo del VHC son factores predictivos para evaluar la respuesta al tratamiento, independientes del aclaramiento sostenido del ARN del HCV luego de administrar tratamiento combinado con interferón alfa y ribavirina.

PRONÓSTICO

En el niño, la evolución es en general satisfactoria, y no se produce la rápida evolución a la cirrosis hepática como sucede en la forma crónica del virus B. En el período perinatal, hay la posibilidad de aclaramiento espontáneo del virus en un intervalo de 3 años consecutivos al momento de la infección, por lo que se aconseja realizar el tratamiento entre los 3 a 18 años de edad. En adultos, se ha planteado falta de respuesta en la raza negra.

Se ha reportado, con el uso de la monoterapia con IFN una respuesta sostenida al 25 % en el genotipo 1 y del 50 % con el genotipo 2 y 3. La asociación de IFNalfa 3 veces a la semana o pegilado semanal asociado con ribavirina muestra una respuesta sostenida del 50 % al genotipo 1 y del 100 % al genotipo 2 y 3. Es decir, la respuesta sostenida alcanzada con el IFN pegilado es el doble que la producida con el IFNa tradicional.

Hepatitis crónica por virus D

PATOGENIA

El daño hepático mediado por el virus D es controvertido. Estos virus tienen efectos citopáticos y habitualmente no tienen estado de portador crónico, aunque han sido descritos pacientes HVD asintomáticos. El virus B tiene un rol importante en su patogenia, aunque la replicación del VHB es inhibida por concurrencia de la infección por VHD. Los mayores niveles de viremia son encontrados en portadores del VHB con marcadores de replicación activa del virus B. El daño al hepatocito a diferencia del mecanismo inmunológico mediado en la infección por VHB ocurre por citotoxicidad directa.

La entrada en el huésped es mediada por sustancias derivadas de la envoltura del HBV. El genoma viral ARN es duplicado por el ARN y llevado al núcleo de la célula, un proceso controlado por la polimerasa II del ARN del huésped. De alguna manera, la polimerasa II es reorientada para usar una plantilla de ARN, aunque no está claro el cómo (este proceso no parece depender del Ag HVD, y puede, en cambio, depender de la estructura del ARN viral).

Hay que reseñar que la forma corta del antígeno delta, (SHDAg, sigla en inglés de small hepatitis D antigen), es necesaria para la replicación del genoma, mientras que la forma larga del antígeno inhibe su replicación. Pero, la función precisa de las 2 proteínas es todavía poco conocida.

Virus de la hepatitis D (delta): el virus D es también conocido como hepatitis delta o agente delta. Es un virus genéticamente diferente al necesitar infección concomitante con el HBV para replicarse. Por lo que se trata de un satélite subviral del HBV.

HDV representa el único miembro de un género viral designado recientemente como el virus Delta. El VHD, por consiguiente tiene similitudes importantes con los viroides.

El virus D (VHD) es un ARN incompleto que requiere de la cubierta del virus B (AgsHB) para su replicación. Puede transmitirse mediante la coinfección es decir conjuntamente con el VHB o por sobreinfección a un portador crónico del virus B. En el primer caso, puede manifestarse como una hepatitis fulminante. La sobreinfección por su parte, suele desarrollar una forma más rápida de evolución de hepatitis crónica por la gran actividad necroinflamatoria que se desarrolla.

EPIDEMIOLOGÍA DEL VIRUS D

Es parecida a la del virus B. Las vías de transmisión son similares e incluye directa e indirecta exposición parenteral a la sangre o fluidos, sexual y transmisión perinatal. Esta puede ocurrir, pero es poco frecuente. Madres infectadas portadores del virus B también son usualmente infectadas con VHD predominando antieHB positivo y por tanto, son menos infecciosas.

Puede ocurrir transmisión vertical del VHD asociado a la transmisión perinatal del VHB. La incidencia de infección crónica por VHD en niños con hepatitis crónica por VHB varía entre 7,9 y 12 al 13 %. La presencia de cirrosis hace más frecuente la probabilidad de infección del VHD que aquellos con hepatitis crónica sin cirrosis.

La infección por virus D puede ocurrir junto a la infección por virus B, bajo el término de coinfección, desarrollando un cuadro de infección aguda que puede resolver la infección por virus B y también por virus D. Cuando hay infección simultánea por HBV y HDV, el tiempo de incubación es mucho más largo y acaba en una infección crónica en el 1 al 3 % de los casos. La superinfección por HDV es usualmente más grave y termina en una infección crónica en el 70 % de las veces.

La HVD, como la HVB, puede producir en los humanos infecciones agudas y crónicas. Es importante conocer que la mortalidad de la infección por HDV varía entre el 2 y el 20 %, una cifra que es 10 veces mayor que la del HBV. La infección crónica por el HVD habitualmente sucede en personas infectadas por el virus B. Cerca del 60 al 70 % de los individuos con infección HDV crónica desarrollan cirrosis; con una frecuencia 3 veces mayor que la que ocurre en las infecciones por HBV o por HCV.

DIAGNÓSTICO

Los criterios para el diagnóstico de una hepatitis crónica por virus D son:

- Ags HB positivo y elevación de las aminotransferasas por más de 6 meses.
- Anticuerpo sérico HVD positivo.
- Demostración de la presencia del AgHVD en los hepatocitos produciendo una enfermedad hepática necroinflamatoria crónica.
- La detección en suero de ARN HVD, AgHVD o IgM antiHVD (Cuadro 121.18).

En el cuadro 121.19 se expresan de manera resumida los indicadores serológicos de las hepatitis crónicas B, C y D.

PRONÓSTICO

El pronóstico es usualmente pobre. Los siguientes patrones son posibles:

- La enfermedad puede progresar rápidamente.
- La enfermedad evoluciona de manera insidiosa y relativamente asintomática, o puede llegar en forma rápida a un estadio final.
- En un pequeño porcentaje de pacientes se mantiene estacionaria y no progresa.

Cuadro 121.18. Diagnóstico serológico de la infección del virus de la hepatitis D

Marcadores	**Coinfección HVD (con HVB aguda)**	**Superinfección HVD (de HVB crónica)**	**HBV crónica y HVD infección**
Ags HB	+	+	+
IgM anticHB	+	-	-
AnticHB	+	+	+
IgM antiHD	+	+	+
IgG antiHD	-	+	+
IgA antiHD	-	No conocido	+
Presentación	Aguda o fulminante	Aguda o fulminante	Crónica

Tomado de MM Jonas, Viral Hepatitis (2000

Cuadro 121.19. Hepatitis crónicas virales - diagnóstico serológico

Tipo Hepatitis	Marcadores serológicos virus B, C y D					
	AgsHB	AgeHB	ADN-VHB	AntiHVC	ARN-VHC	AntiHVD
Crónica B	+	+	+	-	-	-
Crónica B+D	+	+	+	-	-	+
Crónica C	-	-	-	+	+	-

Leyenda:
Ags HB: antígeno de superficie virus B, AgeHB: antígeno e virus B,
ADN-VHB: ácido dexosirribonucleico virus B
AntiHVC: anticuerpo virus C, ARN HVC: ácido ribonucleico virus C
AntiHVD: anticuerpo virus D

El índice de progresión está en relación con la presencia del los niveles de ADN del virus B.

TRATAMIENTO DE LAS HEPATITIS CRÓNICAS VIRALES

En los últimos 25 años, se han alcanzado importantes progresos con el uso del interferon en la terapia de las hepatitis crónicas virales. El tratamiento tiene el objetivo de detener la multiplicación viral y, por tanto, la actividad de la enfermedad, lo que permite evitar la evolución a la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (Cuadro 121.20).

Cuadro 121.20. Objetivos de la terapia antiviral en la hepatitis crónica

- Supresión o eliminación del virus.
- Sostenida desaparición de la replicación del VHB (disminución del AgeHB y ADN HVB, aclaramiento del AgsHB).
- Sostenida desaparición de la replicación del VHC.
- Normalización de las aminotransferasas.
- Resolución de la inflamación.
- Disminución de la infectividad.
- Mejoría de los síntomas.
- Disminución de la progresión de la enfermedad hepática.
- Disminución de la incidencia de carcinoma hepatocelular.
- Mejoría de la supervivencia.

El tratamiento con interferon en un estadio precoz logra una remisión en más de la mitad de los casos. Se han desarrollado tratamientos solo con interferon o combinado con análogos de nucleótidos como la lamivudina y el adefovir para la hepatitis crónica B y la ribavirina para la hepatitis crónica C que han elevado la respuesta satisfactoria contra la infección.

En Cuba, desde 1981, se comenzó la producción de los interferones por métodos biotecnológicos. De inicio con el interferon leucocitario humano, y posteriormente desde 1985, y en años sucesivos los interferones recombinantes alfa, beta y gamma, por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Nuestro país fue uno de los pioneros en el uso de dicha terapéutica antiviral en la infancia, reportando resultados beneficiosos.

Los interferones (IFN) son proteínas humanas que forman parte del sistema inmune, actúan como citocinas con una importante participación en el sistema inmunológico del organismo. Los IFN son producidos por los linfocitos, los fibroblastos, los macrófagos y las células epiteliales. Estas células lo liberan rápidamente ante estímulos provocados por las infecciones virales y por otros antígenos. Existen los tipos alfa, beta y gamma. Sus acciones son antiviral, antiproliferativo (impiden el crecimiento celular), inmunomodulador y antifibrótico. Además aumentan la apoptosis. Resulta de interés el efecto en la producción de interferón por los leucocitos como respuesta a las infecciones virales.

El IFN usado en las hepatitis crónicas virales es el alfa y sus mecanismos de acción en las infecciones por virus B y C son antiviral, inmunomodulador y antifibrótico. Los mecanismos antivirales consisten en la activación de la proteín kinasa P y de 2'-5' oligosintetasa/RNAsa. Las propiedades inmunomoduladoras son por la proliferación de células B y por favorecer a los linfocitos T (CD8) al aumentar la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (HMC, siglas en inglés) clase I, en unión a los cuales son presentados los antígenos virales a los linfocitos. En los cuadros 121.21 y 121.22 se exponen los factores de buena respuesta a la terapia con interferón en las hepatitis crónicas por virus B y C.

Cuadro 121.21. Hepatitis crónica por virus B

Factores de buena respuesta al tratamiento con interferon alfa recombinante
- Infección viral reciente.
- Ausencia de deficiencia inmunitaria.
- Aminotransferasas elevadas.
- Actividad histológica marcada.
- Multiplicación viral ligera.

Cuadro 121.22. Hepatitis crónica por virus C

Factores de buena respuesta al tratamiento con interferón alfa recombinante	
Relacionados con el paciente	**Relacionados con la enfermedad**
Contaminación no transfusional	Infección reciente Genotipo 2 y 3
Deficiencia inmunitaria ausente	γGT baja Ferritemia baja
Sexo femenino	Ausencia de cirrosis

Se han descrito efectos adversos con el uso del IFN. El alfa en las dosis utilizadas en las hepatitis crónicas virales puede provocar reacciones indeseables con frecuencia con las características clínicas de un síndrome pseudogripal y, en otras ocasiones, efectos secundarios más raros. El síndrome pseudogripal es constante, y está caracterizado por escalofríos, fiebre, cefalea, astenia y dolores musculares. Estos síntomas hacen su aparición ya a partir de las 1 a 2h después de la inyección del interferón, y disminuyen gradualmente en el curso de las primeras 3 a 4 semanas de inicio del tratamiento, en otras ocasiones, es de poca duración. En nuestra experiencia, las manifestaciones adversas al tratamiento son menores en la infancia y con paracetamol se obtiene su adecuado control. Las complicaciones graves (alopecia, anemia, trombocitopenia, alteraciones autoinmunes, como tiroiditis, anemia hemolítica y hepatitis autoinmune, entre otras) no las hemos observado y las relacionamos con las dosis elevadas.

En el transcurso del tratamiento con IFN es necesario un control hematológico semanal en el primer mes, y luego mensual hasta el final del tratamiento. Se determinará TSH/T4 para el control de la función del tiroides y marcadores de autoinmunidad hepática como el anticuerpo antimúsculo liso y antimicrosómico hígado-riñón tipo 1 (siglas en inglés SMA y LKM1 respectivamente).

Está contraindicado el uso del IFN en niños menores de 2 años de edad, en las hepatitis graves o enfermedades hepáticas descompensadas, enfermedad autoinmune, transplantados renales o hepáticos, insuficiencia renal, epilepsia, trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Hepatitis crónica por virus B: es conocido que la infección crónica por el VHB puede evolucionar a la cirrosis hepática y al hepatocarcinoma. Sin embargo, la prevalencia de esta ha disminuido como consecuencia de las medidas profilácticas aplicadas al nivel mundial, como son la aplicación de programas de vacunación, la detección del AgsHB en los bancos de sangre que es prácticamente una regulación obligatoria, el uso de materiales desechables en la asistencia médica.

La vacuna del VHB es HBsAg producido por ingeniería genética, se administra 10 mg por vía intramuscular en 3 dosis (0, 1 y 6 meses) y en niños mayores de 10 años la dosis se aumenta a 20 mg. Debe administrarse a todo niño con alguno de los siguientes factores de riego: recién nacido de madre portadora, pacientes en hemodiálisis, trasplante hepático con infección por VHB o sin ella, familiares o contactos de portadores crónicos, pacientes inmunodeprimidos.

En la práctica médica, los criterios establecidos en niños para la terapia antiviral con alta replicación viral (ADN-VHB $>10^5$copias/mL) AgeHB positivo, son:

- Lesión hepática funcional o histológica severa.
- Elevación persistente de las aminotransferasas, entre 2 a 5 veces por encima de los valores normales.

Cuando los niveles de aminotransferasas son menores de 2 veces superior al valor normal, se puede proceder a imponer tratamiento, pero la respuesta puede ser poco satisfactoria. En los niños con aminotransferasas normales no está indicada la terapéutica antiviral. Es necesario conocer el comportamiento de las enzimas hepáticas en un mínimo de los últimos 6 meses y del ADN-VHB.

Interferon: En nuestro país producimos el interferon alfa 2b (Heberon alfa R®), el cual hemos utilizado en la infancia con resultados beneficiosos, en especial en la hepatitis crónica B. También se comercializa en otros países el interferon alfa 2a. La dosis es de 5 a 6 MU/m^2 de superficie corporal, por dosis, por vía subcutánea o intramuscular, a preferencia la primera para alcanzar mayor difusión, durante 6 meses en días alternos.

El interferon pegilado, es una variante modificada, por unión de polietilenglicol (PEG) a una o varias localizaciones de la molécula de interferon, desarrollado en años recientes. Según la unión variará el peso, siendo en la unión ramificada de 40 kDA para el interferon alfa 2a y en unión lineal de 12kDA en el interferon alfa 2b. El proceso de pegilación modifica la cinética y farmacodinamia, lo que prolonga la duración de los niveles de IFN y permite su administración cada 7días. La dosis utilizada es de 1,5 µg/kg de peso corporal por semana, vía subcutánea durante 6 meses, reportándose una mayor eficacia..

Lamivudina (LMV): Es un análogo de nucleótido, inhibe la replicación viral, retrotranscripción de ácido ribonucleico (ARN) pregenómico a ácido desoxirribonucleico (ADN) del VHB. Una vez fosforilado a trifosfato compite con dCTP; la incorporación del análogo impide proseguir la formación de cadena de ADN del VHB. La dosis es de: 3 mg/kg de peso/día, a dosis máxima de 100 mg. El tratamiento será por 4 a 6 meses, hasta después de alcanzar la seroconversión o en ocasiones por 12 meses. En pediatría se ha prolongado hasta 18 meses.

Habitualmente, los niños tratados a partir del cuarto mes y hasta el mes 12, presentan normalización de las aminotransferasas con una evidente disminución de la carga viral desde el mes de inicio del tratamiento. Si existe recaída es precisada por la elevación cuantitativa del ADN del virus y/o elevación de las aminotransferasas y otras enzimas hepáticas. La resistencia a la lamivudina se desarrolla por mutación en el gen del ADN polimerasa locus YMDD del dominio catalítico C. Actualmente por esta causa ha sido desplazado su uso por nuevos antivirales.

La terapéutica con LMV se ha usado sola o asociada a IFN. Nosotros hemos ejecutado dicha terapéutica de LMV por 12 meses y el IFN por 6 meses, comenzando este último después de finalizar los 3 primeros meses de dosis única diaria de LMV, con resultados satisfactorios.

Adefovir dipivoxil: es un análogo de nucleótido adenosin monofosfato, que inhibe la actividad de la retrotranscripción del ARN pregenómico a ADN-VHB al ser incorporado a la cadena en crecimiento. Se administra a dosis de 10 mg/día, por vía oral. Ha resultado más beneficioso que la LMV por no presentar los efectos adversos de ella, aunque las experiencias de su uso son aún limitadas, cada vez es más utilizado como sustituto de la LMV.

Desde el inicio del tratamiento se observa disminución de las aminotransferasas y del ADN-VHB. Se administra por 48 semanas. Tiene la ventaja que no se relaciona con la aparición de mutantes resistentes. A dosis altas es nefrotóxica. Su efecto es similar a la LMV.

La respuesta a los diferentes tratamientos antivirales solos o asociados en la hepatitis crónica por virus B tiene por objetivo la seroconversión durante el tratamiento, o hasta un año después de terminado este, unido a la normalidad de las cifras de aminotransferasas, negatividad del ADN del virus B y mejoría histológica. Se debe producir seroconversión (aclaramiento) del AgeHb en los 12 meses consecutivos al inicio del tratamiento. Es habitual observar una elevación de las aminotransfersas precediendo a la seroconversión en los sujetos con una buena respuesta. Esta debe ser estable y acompañarse de mejoría histológica con eliminación de la citolisis, la cual se expresa por la normalización de las enzimas hepáticas (Cuadro 121.23).

Hepatitis crónica por virus C. Los criterios del tratamiento se basan en 2 aspectos:

- Infección crónica del virus C (ARN del virus positivo).
- Disfunción hepática con elevación de las aminotransferasas con expresión continua o intermitente.

Hasta el presente no hay un acuerdo para establecer tratamiento en los niños infectados con aminotransferasas normales.

Cuadro 121.23. Tratamiento hepatitis crónica por virus B

Medicamentos	Dosis	Duración
IFN alfa 2b alfa 2a (monoterapia o combinado)	5-6 MU/m2 sup. 3 veces/semana (subcutáneo)	6 meses
IFN pegilado (monoterapia o combinado)	1,5 µg/kg peso semanal (c 7 días) (subcutáneo)	6 meses
Lamivudina (monoterapia o combinado)	3 mg/kg peso diario (oral)	6-12 meses
Adefovir (monoterapia o combinado)	10 mg/día (oral)	12 meses (48 semanas)
IFN peg+LMV * Dosis y duración descritas		
IFN peg+Adefovir * Dosis y duración descritas		

* Elección: Terapia combinada

Interferon: la monoterapia con IFNα ha mostrado ser más eficaz en la infancia que en adultos, incluso con el genotipo 1. Son los pacientes con otras enfermedades de base, como las afecciones crónicas hematooncológicas, cardiopatías congénitas, insuficiencia renal crónica y transplante de órganos, los que pueden presentar un resultado desfavorable al tratamiento por poseer una mayor carga viral. La dosis es 3 a 5 MU/m^2 de superficie por vía subcutánea, 3 veces a la semana durante 48 semanas.

Ribavirina: es un análogo de nucleótido usado en el SIDA y virus sincitial respiratorio. Su mecanisnmo de acción es desconocido. Se ha observado que como monoterapia no modifica los niveles de viremia, lo que ha determinado que pueda tener un efecto inmunomodulador. La dosis es de 15 mg/kg de peso corporal/día, por vía oral. Se aconseja administrar con las comidas, pues su absorción se eleva con los alimentos. La hemólisis se ha descrito como la principal complicación, con disminución de la hemoglobina, neutropenia, trombocitopenia o anemia que obligan a disminuir la dosis o la supresión transitoria del tratamiento.

En la actualidad, el tratamiento establecido es la combinación de IFNα y ribavirina. Inicialmente, se usó la monoterapia con IFN, pero el IFN pegilado ha sustituido al convencional, por ser más eficaz al poder administrarse en una sola dosis por semana. La dosis de terapia del IFNα 3 veces por semana es superior al IFN pegilado. El IFN pegilado induce a una mayor respuesta de niveles sostenidos, a dosis de 1 a 1,5 µg/kg de peso

cada 7 días por vía subcutánea y la ribavirina a la dosis de 15 mg/día en 2 subdosis. La duración del tratamiento es por 12 meses (48 semanas) para el genotipo 1 y 6 meses (24 semanas) para el genotipo 3. En la infancia, se aconseja realizar el tratamiento en los niños a partir de los 3 años de edad (Cuadro 121.24).

Cuadro 121.24. Tratamiento hepatitis crónica por virus C

Medicamentos	**Dosis**	**Duración**
IFN alfa 2b alfa 2a (monoterapia o combinado)	3-5 MU/m^2 sup. 3 veces/semana (subcutáneo)	12 meses/48 sem (genotipo 1) 6 meses/24 sem (genotipo 3)
IFN pegilado (monoterapia o combinado)	1-1,5 µg/kg peso semanal (c/7 días) (subcutáneo)	6 meses
Ribavirina (monoterapia o combinado)	15 mg/kg peso diario (oral)	6-12 meses
IFN peg+RIB *	Dosis y duración descritas	

* Elección: Terapia combinada

El criterio predictivo de respuesta sostenida al tratamiento es cuando a las 12 semanas la viremia es negativa o <600 UI/mL, lo que determina la continuación de la terapia, pero se aconseja la suspensión a los 6 meses cuando no hay resultados satisfactorios. La respuesta sostenida es la persistencia del ARN-VHC negativo en el suero 6 meses después de finalizar el tratamiento.

Hepatitis crónica por virus Delta. No hay un tratamiento efectivo para la HDV: El interferon alfa puede tener un efecto benéfico, en cuanto reduce los síntomas de la enfermedad. El transplante hepático se ha usado como alternativa terapéutica en los estadios más avanzados de la enfermedad, cuando ha evolucionado a la cirrosis hepática. La inmunización en contra de la HBV da protección completa en contra del HDV, ya que el HDV necesita del HBV para replicarse.

Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria severa del hígado que progresa a la cirrosis hepática y el fallo hepático. Dos tipos de la enfermedad han sido bien documentados, dependiendo de la naturaleza del autoanticuerpo presente y la elevación de dichos títulos en el suero de los niños y adolescentes. Esta afección es más común en la infancia que en los adultos. La incidencia anual en Europa es de 1,9/100 000 habitantes, y se reporta el 80 % en los niños; en Estados Unidos corresponde a más del 95 %, su prevalencia es de 16,9/100 000 habitantes. La HAI responde satisfactoriamente al tratamiento de inmunosupresión.

PATOGENIA

Su origen es desconocido, aunque se ha argumentado una asociación ambiental y de factores genéticos en la HAI. Los factores ambientales han sido motivo de especulación, pero los marcadores genéticos han sido descritos. La posesión de los alelos DR3 y DR7 de los antígenos de histocompatibilidad (HLA) son muy frecuentes y están relacionados en pacientes caucasianos con la enfermedad, reportándose en el tipo 1 el DR3 y en el tipo 2 el DR7. La asociación de HLA y la inmunoglobulina alotipo Gmax, aumentan el riesgo de desarrollo de hepatitis autoinmune por 40 veces. Una deficiencia genética del componente C4 del complemento es referida en pacientes con HAI. Los genes que codifican esta proteína son del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH). Una deficiencia en los mecanismos de inmunorregulación ha sido descrita y suelen coexistir otras enfermedades autoinmunes en el paciente o sus familiares.

Aunque la HAI es reportada en diferentes grupos étnicos, es necesaria la existencia de una base genética para desarrollar la enfermedad. Otro factor importante se relaciona con el sexo, al existir un predominio en el femenino, con una relación de 3,6 a 1, femenino/masculino.

CLASIFICACIÓN

Se han establecido 2 tipos de HAI sobre la base de los marcadores serológicos de anticuerpos. Hasta el presente, existen para el diagnóstico los anticuerpos para el tipo 1 y el tipo 2. El anteriormente denominado tipo 3 no ha sido convalidado. El tipo 1 presenta el anticuerpo antimúsculo liso (SMA, sigla en inglés) y anticuerpos antinucleares (ANA, sigla en inglés). Ambos anticuerpos pueden hallarse elevados en el suero, aislados o asociados. La hepatitis tipo 2 presenta el anticuerpo microsomal de hígado/riñon tipo 1 (LKM1, sigla en inglés). Al inicio de la enfermedad, en 20 % de los pacientes, estos pueden estar ausentes y presentar otros anticuerpos relacionados con el hígado: antirreceptor de asialoglicoproteína específico de hepatocito (ASPG-R), el antiantígeno soluble hepático (SLA), el anticitosol hepático (LC-1) y el antiantígeno de hígado-páncreas (antiLP) antiactina y anticitoplasma de neutrófilos perinucleres. Estos últimos anticuerpos no están disponibles para el uso clínico rutinario (Cuadro 121.25).

Cuadro 121.25. Autoanticuerpos en la hepatitis autoinmune

Tipo 1	Tipo 2
Antimúsculo liso (SMA) do/ Antinuclear (ANA)	Antimicrosoma de hígariñon tipo 1 (LKM1)

CUADRO CLÍNICO

La HAI en la infancia puede variar clínicamente desde un paciente con hepatomegalia asintomática a una insuficiencia hepática fulminante. La distribución en el sexo femenino es un rasgo característico, tal como sucede en el adulto. Una historia familiar de enfermedad autoinmune extrahepática, como diabetes insulino-dependiente, vitiligo, lupus eritematoso sistémico y tiroiditis autoinmune puede existir en los familiares de primer grado.

Hay variadas formas de presentación de la enfermedad:

- Insidiosa, con fatiga progresiva, ictericia, anorexia y pérdida de peso en 25 al 40 %.
- Indistinguible de una hepatitis aguda, se presenta en el 40 % de los pacientes, que puede variar desde una forma severa a una fulminante.
- Asintomática, con hallazgo casual de hepatomegalia o esplenomegalia, siempre asociada a elevación de las transaminasas séricas, esta forma se reporta en el 15 %.

En algunos pacientes, la enfermedad hepática es lo más sobresaliente, mientras en otros predominarán las manifestaciones extrahepáticas, como melena, hematemesis o diátesis hemorrágica, artritis y vasculitis cutánea., aunque siempre se precisará hepatomegalia asociada a la referida elevación de las transaminasas. Usualmente todos los pacientes cursan como una enfermedad hepática crónica, con fluctuaciones en presencia de hepatomegalia, casi siempre de consistencia firme y esplenomegalia, en el 50 % de los casos. La ictericia, las arañas vasculares y la ascitis son hallazgos frecuentes. La mitad o más de los niños con HAI presentan manifestaciones de hipertensión portal (esplenomegalia, hiperesplenismo, várices esofágicas). La evolución a una colangitis esclerosante ha sido decumentada en la HAI.

Las manifestaciones extrahepáticas se presentan en alrededor del 50 % de los niños con HAI. En el tipo I se ha reportado artritis crónica juvenil, colitis ulcerosa y colangitis esclerosante entre las más frecuentes. También se ha encontrado la enfermedad celíaca asociada a hepatitis crónica activa, mientras que en el tipo II hay asociación al vitíligo, tiroiditis autoinmune y diabetes insulino-dependiente entre otras afecciones (Cuadro 121.26).

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS:

En los pacientes no tratados la elevación de las aminotransferasas o transaminasas séricas (glutámica pirúvica o alanino de aminotransferasas y glutámica oxalacética o aspartato de aminotransferasas) estarán elevadas en un rango de 3 a 40 veces por encima de los valores normales. No hay elevación importante de la fosfatasa alcalina. La gammaglobulina sérica alta es otro hallazgo característico de la HAI. La albúmina sérica está baja, aunque es normal en la fase inicial de la enfermedad. El tiempo de protrombina está usualmente prolongado, siendo en ocasiones muy severo.

La exploración directa del hígado mediante laparoscopia y biopsia hepática son decisivos para el diagnóstico. El aspecto macroscópico del hígado por laparoscopia mostrará una hepatitis crónica severa (activa) o en estadios avanzados, los signos incipientes de cirrosis o la superficie hepática nodular (nódulos grandes o mixtos) por una cirrosis hepática ya constituida. En ocasiones, la biopsia hepática puede resultar insuficiente, al obtenerse la muestra de tejido fragmentada al existir un hígado cirrótico. La correlación del aspecto macroscópico del órgano asociado a la interpretación de la biopsia, realizada bajo visión por el laparoscopio, permitirá obtener el tejido de un sitio adecuado para precisar las alteraciones del hígado. El

Cuadro 125.26. Enfermedades extrahepáticas asociadas con hepatitis autoinmune en la infancia

Anticuerpo músculo liso	Anticuerpo microsómico hígado/riñón
• Artritis crónica juvenil	• Diabetes insulinodependiente
• Colangitis esclerosante	• Vitiligo autoinmune
• Trombocitopenia autoinmune	• Tiroiditis autoinmune
• Anemia hemolítica autoinmune	• Anemia hemolítica autoinmune
• Colitis ulcerosa	• Síndrome poliglandular autoinmune
• Glomerulonefritis	• Alopecia areata
• Eritema polimorfo	
• Púrpura hipergammaglobulinémica	

hepatocito mostrará hepatitis con actividad moderada o grave, con necrosis de la lámina limitante (o necrosis erosiva en comida de ratón o sacabocado) con o sin necrosis en puente centro-portal con un infiltrado inflamatorio de los espacios porta a predominio linfoplasmocitario. No se hallan lesiones biliares, granulomas, depósito de cobre u otras alteraciones. La severidad de la necrosis e inflamación es similar al diagnóstico para ambos tipos de HAI. Si hay ductopenia o colangitis destructiva sobreañadida orienta hacia el diagnóstico de una colangitis esclerosante autoinmune. Se trata del síndrome de superposición Hepatitis Autoinmune/Colangitis esclerosante. De inicio, el 50 % de los niños presentan alteraciones histológicas que se corresponden a cirrosis; son más frecuentes en el tipo 1 que en el tipo 2. La falla hepática muestra lesiones de colapso multicinar o paracinar.

DIAGNÓSTICO:

Los criterios para el diagnóstico se determinan por:

- Manifestaciones clínicas de enfermedad hepática crónica (ictericia, hepatomegalia y/o esplenomegalia, ascitis, arañas vasculares).
- Elevación de las aminotransferasas con hipergammaglobulinemia.
- Títulos de 1:100 o más de reactividad a autoanticuerpos órgano-no-específicos: anticuerpo antimúsculo liso y anticuerpo antinuclear para el tipo 1, anticuerpo microsómico hígado/riñón para el tipo 2; si estos marcadores inmunológicos están ausentes, la presencia de algunos de los otros anticuerpos descritos apoyan el diagnóstico.
- Presencia de enfermedades autoinmunes asociadas.
- No evidencia de enfermedad de Wilson ni hepatitis crónica de causa viral (virus B y C) o deficiencia de α_1-antitripsina.

Los autoanticuepos no son patognomónicos ni específicos de la enfermedad y su expresión varía con su curso. Solo por un título alto o bajo no se puede, de manera aislada, afirmar o negar el diagnóstico, en ausencia de otras manifestaciones de HAI. En los niños existe correlación entre el grado de actividad, el nivel de IgG y los autoanticuerpos. En ocasiones, la negatividad de estos últimos desorientan al pediatra, y a veces, en ausencia de argumentos para la hepatitis C, enfermedad de Wilson, toxicidad por medicamentos y otras enfermedades genéticas, el niño es catalogado como una hepatitis criptogenética. También en fase inicial, el diagnóstico puede ser difícil por ausencia de hipergammaglobulinemia al igual que cuando existe un síndrome de interposición hepatitis autoinmune/colangitis esclerosante, el cual se presenta en un número limitado de pacientes.

TRATAMIENTO:

La HAI requiere de una terapia inmunosupresiva. La administración de esteroides solo o asociado a azatioprina ha mostrado sus éxitos en la infancia, similar al adulto. Lo más aceptado es la terapia combinada de prednisona a dosis de 2 mg/kg/día (no más de 60 mg diarios en el adolescente) y azatioprina a dosis de 1,5 a 2 mg/kg/día, que se asocia a los 15 días de iniciada la prednisona, si se obtuvo una buena respuesta con dicho medicamento. El tratamiento se impondrá tan pronto se realice el diagnóstico, y no se deberá esperar 6 meses para establecer el criterio de hepatitis crónica, como se requería en el pasado. La eficacia del tratamiento ya se puede apreciar entre 6 y 10 semanas de iniciado. En muchos casos, el tiempo de protrombina retorna a la normalidad ya en algunas semanas. En otras ocasiones, la respuesta es dramática; entre 4 y 6 semanas de tratamiento se puede iniciar la disminución del esteroide con normalización progresiva de las aminotransferasas, aunque puede ser observada solo una mejoría parcial de los exámenes bioquímicos y los marcadores inmunológicos, mientras que en otros casos, el hígado está muy dañado y se hace necesario evaluar la posibilidad de un transplante hepático.

La terapia de mantenimiento es de gran valor para la remisión total de la enfermedad. Después de la normalización de las aminotransferasas, la dosis de prednisona se disminuye progresivamente a 1 mg/kg/día, y luego se pasará a días alternos en relación con la respuesta de normalización de los niveles de la gammaglobulina unida a las aminotransferasas. La dosis de mantenimiento es inversamente proporcional a la edad del paciente. En los niños se requiere una dosis de 0,6 a 0,8 mg/kg en días alternos; y en adolescentes, la dosis es más baja, a 0,2 a 0,4 mg/kg también en días alternos, puede ser suficiente. En relación con el tiempo de duración del tratamiento no hay un acuerdo absoluto. La respuesta satisfactoria con normalización de la función hepática se alcanza entre 6 a 9 meses en el 80 %, es decir el 100 % de los pacientes con afección hepática no grave hace remisión y 75 % de los que tienen una hepatitis inicial grave. El objetivo de la terapia es alcanzar con los inmunosupresores una respuesta normal mantenida, argumentada por normalización de las transaminasas y la biopsia hepática sin inflamación durante 2 años; este es el argumento para la suspensión del tratamiento. Según la evolución, se puede prolongar mayor tiempo los inmunosupresores o mantener el tratamiento indefinido, pues la recaída es inexorable después de la supresión. No debe suspenderse si persiste lesión inflamatoria y necrosis en la biopsia hepática evolutiva. En algunos pacientes, la recaída ocurre después de 5 años y esto obliga a reiniciar el tratamiento original de

inmunosupresión y continuar entonces con dosis de mantenimiento de manera indefinida. Los resultados del tratamiento en los niños aportan una buena respuesta, aunque a largo plazo aún son inciertos. Las complicaciones de la terapia con esteroides son frecuentes, como la obesidad, acné y osteoporosis. Una necrosis ósea o aplastamiento vertebral son complicaciones infrecuentes y se presentan en los niños que recibieron en el pasado tratamiento con esteroides solo. La azatioprina a la dosis señalada raramente produce depresión medular.

El tratamiento inmunosupresivo produce regresión de la hipertensión portal en más de la mitad de los pacientes, con expresión clínica, bioquímica, ultrasonográfica y endoscópica de sus signos. El sangramiento digestivo por ruptura de várices esofágicas es excepcional en la HAI, aunque puede ocurrir después de un tiempo tardío de suspensión del tratamiento.

La ciclosporina se ha indicado como monoterapia en años más recientes durante 6 meses iniciales para inducir la remisión y evitar los efectos adversos de la prednisona, la cual se añade consecutiva en un primer estadio en altas dosis en unión de la azatioprina a dosis bajas. En niños con enfermedades autoinmunes asociadas (diabetes mellitus, tiroiditis) y otras afecciones como catarata y obesidad, la monoterapia indefinida con ciclosporina es la alternativa de elección, también para los que han resultado refractarios al tratamiento convencional o con graves complicaciones al esteroide, aunque existe el riesgo de aparición de síndrome linfoproliferativo relacionado con infección por Epstein Barr. La dosis es de 1 mg/kg de peso corporal/día. Se han utilizado otros medicamentos como la budesonida, corticoide de segunda generación y solo ensayado en estudios limitados y el mofetil micofenolato, antagonista de la síntesis de las purinas, a dosis de 20 mg/kg de peso corporal, 3 veces al día, ha sido usado con éxito en los pacientes en que la inmunosupresión no induce una remisión o que son intolerantes a la azatioprina.

El trasplante hepático puede resultar una necesidad para los adolescentes que no han respondido satisfactoriamente al tratamiento durante la infancia. Se ha reportado que solo 1 de cada 6 niños con falla hepática aguda y encefalopatía, responden a la inmunosupresión y sobreviven sin transplante hepático. El transplante es necesario en el 25 % de los niños que en su inicio presentan signos de hepatopatía crónica grave, representada por coagulopatía, ascitis o ambas. En aquellos que evolucionan a una cirrosis hepática se debe realizar la pesquisa de hipertensión arterial pulmonar, hipoxemia y carcinoma hepatocelular, por ser complicaciones que se deben tener en consideración, y que constituyen indicaciones de transplante. La recurrencia de la enfermedad después del transplante ha sido referida.

PRONÓSTICO

Los pacientes con HAI que no reciben tratamiento específico con inmunosupresores inexorablemente evolucionan a cirrosis hepática e insuficiencia hepática aguda. En los niños tratados se puede observar complicaciones relacionadas con el uso de los esteroides ya mencionados, además de diabetes mellitus insulino-dependiente. Las dosis utilizadas de azatioprina raramente se asocian con citopenia. El tratamiento es la alternativa contra la historia natural de la enfermedad con una respuesta global satisfactoria en los cuales se administran los inmunosupresores en la fase inicial de la enfermedad, aunque la recaída es casi constante después de su supresión. Las formas refractarias o graves con cirrosis descompensada obligan a una decisión precoz de transplante hepático como única alternativa de supervivencia.

Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson (EW) es una afección genética autosómica recesiva presente en todas las razas, con una prevalencia aumentada en las comunidades con un alto grupo de consanguinidad.

Wilson describió en 1912 la forma clásica como una degeneración hepatolenticular caracterizada por una letal enfermedad hepática crónica familiar con evolución a la cirrosis, acompañada con manifestaciones neurológicas de temblores y rigidez distónica; años después se asoció a la presencia de depósto corneal de cobre por *Kayser y Fleischer.* La mitad a las dos terceras partes de los pacientes se presentan antes de los 15 años de edad, y en la mayoría como una enfermedad hepática. Se describe una prevalencia de 1/30 000 individuos. Los hermanos tienen el riesgo de padecer la enfermedad del 25 %, los hijos de 1 en 200, los sobrinos de 1 en 600 y los primos en primer grado de 1 en 800.

GENÉTICA

El gen de la EW fue identificado en 1993, designado como ATP 7B, está localizado en el cromosoma humano 13, el 13q14-q21 cercano al locus de la enfermedad de Menkes, caracterizada por una alteración en el metabolismo del cobre. Dicha región cromosómica es de gran interés, pues en ella también se localiza el gen del retinoblastoma. El defecto primario en la EW es la mutación del gen, del cual se han descrito más de 80 mutaciones, lo que determina su gran heterogeneidad genética. La mutación más comúnmente hallada en poblaciones de origen europeo es una sustitución de aminoácidos en las cercanías de la región fijadora de ATP (histidina 1069 glutamina), en una frecuencia entre 26 al 70 %. Hay muchas mutaciones diferentes y aún quedan muchas otras

por descubrirse. Pueden existir deleciones, duplicaciones, mutaciones sin sentido y mutaciones de sitios de empalme. La mayor parte de los pacientes que padecen la enfermedad, además de ser homozigotos, son en realidad heterozigotos compuestos, pues contienen 2 mutaciones diferentes del gen en cada alelo, en combinación superior a 300, lo que resulta difícil de relacionar. La incidencia de la variedad varía según los grupos étnicos, se han descritos diferentes mutaciones específicas en diversos grupos. La heterogenicidad molecular, resultado de las referidas formas, apoya el criterio de mutación alélica. La frecuencia del gen es de 0,56 % y la de los portadores (heterocigóticos) de 1 en 90 a 1 en 100.

PATOGENIA

La dieta contiene de 1,5 a 3,0 mg de cobre, y solo la mitad es absorbida en las porciones altas del intestino delgado. Normalmente, el metal en el enterocito se une a la metalotioneina, una proteína rica en cisteína, proteína citosólica, pero este cobre se pierde cuando el enterocito es descamado. Entonces, hay inducción en la síntesis de la metalotioneina por reducción en la absorción del cobre y aumento de la absorción del zinc procedente de la dieta. El cobre sale del enterocito y es transportado en el plasma predominantemente por albúminas circulantes, con las cuales forma un complejo circulante proteico llamado transcupreína que la lleva por la circulación portal hasta el hígado. En los hepatocitos, el cobre es transferido a metalotioneína monomérico o incorporado a metalooenzimas específicas (citocromo oxidasa, monoamino oxidasa mitocondrial y superóxido dismutasa) y a una proteína específica antes de ser llevada a los lisosomas, la ceruloplasmina. El cobre es excretado de los hepatocitos por la ceruloplasmina para su paso a la circulación sanguínea o a través del canalículo biliar a la bilis. El cobre biliar se origina del cobre lisosomal y es el encargado de movilizarlo fuera del hígado.

El metabolismo del cobre sufre una serie de modificaciones en la EW. El gen ATP7B codifica un transportador (ATPasa tipo P transportador del cobre) que se expresa fundamentalmente en los hepatocitos, y cuya función principal es la de transporte transmembrana del cobre y su excreción hacia el canalículo biliar. La proteína ATP7B también interviene en la incorporación del cobre a la ceruloplasmina para su secreción a la sangre. Las 2 principales alteraciones en la EW son la reducción de la incorporación del cobre a la ceruloplasmina con un mayor acúmulo en el hepatocito y la disminución de la excreción biliar de dicho metal por la ausencia o reducción en su función del referido gen ATP7B.

Clásicamente, se ha considerado una reducción de la concentración de ceruloplasmina en más del 95 % en los pacientes con EW. Una disminución aislada no es tributaria del diagnóstico de la enfermedad. En la malabsorción intestinal, la desnutrición y la nefrosis puede estar disminuida, también en la hipoceruloplasminemia hereditaria (acúmulo de cobre en el cerebro, la retina y el páncreas con degeneración neurológica, retiniana y pancreática). Hay bajas concentraciones de ceruloplasmina en el recién nacido y primeros 6 meses de vida, en el 10 % de los heterocigotos con EW, en pacientes con hipoalbuminemia debido a una extensa necrosis o cirrosis hepática, y en aquellos que presentan proteinuria masiva y una gastroenteropatía perdedora de proteínas.

Las variadas manifestaciones clínicas de la EW han sido atribuidas al efecto tóxico del depósito de cobre en órganos específicos, esto sucede cuando la capacidad de almacenamiento del cobre en el hígado es superada y el metal se vuelca al torrente sanguíneo donde circula en forma libre (cobre libre no unido a la ceruloplasmina), se incrementa su excreción urinaria y además se deposita en otros tejidos provocando lesión, como el cerebro, córnea, médula ósea, riñón, huesos y corazón. En el daño hepático en la EW se evidencia el efecto citotóxico del cobre, la falla del efecto antioxidante de la ceruloplasmina y la combinación de ambos.

CUADRO CLÍNICO

Se han establecido 5 formas clínicas:

- Asintomática.
- Hepática pura.
- Neurológica
- Mixta (hepática + neurológica).
- Hemolítica.

Habitualmente, los anillos de Kayser-Fleischer están ausentes en la primera década de la vida, y no aparecen nunca antes de los 8 años de edad.

Las manifestaciones clínicas son variadas. La forma asintomática es detectada por pesquisa de miembros de la familia. En la infancia, predomina la forma de presentación hepática, en la primera década de la vida, y lo más común es su sintomatología insidiosa, de expresión variable. Puede comenzar con astenia, malestar general, anorexia y dolor abdominal inespecífico. La hepatomegalia no siempre está presente al examen físico y la esplenomegalia puede hallarse en fase avanzada de la enfermedad. En el proceso evolutivo de la EW pueden aparecer manifestaciones de insuficiencia hepática, ictericia, edemas y ascitis.

La EW puede presentarse como una hepatitis aguda que no evoluciona satisfactoriamente, o la recurrencia de un íctero o una forma aguda fulminante. En otros casos, se manifiesta como una enfermedad hepática crónica, en ocasiones con expresión silente, aunque puede comenzar por hemorragia digestiva por ruptura de várices esofágicas o una enfermedad hepática en fase avanzada por cirrosis hepática o en fase terminal. La presencia de hemólisis es expresión de una falla hepática fulminante, pero también puede ocurrir en ausencia de manifestaciones

hepáticas como una anemia hemolítica aguda. En el cuadro 121.27 se detallan las manifestaciones clínicas hepáticas de la EW.

Cuadro 121.27. Manifestaciones hepáticas de la enfermedad de Wilson

- Insidiosa, síntomas digestivos vagos seguidos de ictericia.
- Hepatomegalia asintomática.
- Esplenomegalia aislada.
- Hipertransaminasemia persistente.
- Esteatosis hepática.
- Hepatitis aguda.
- Hepatitis crónica.
- Semejanza a hepatitis autoinmune.
- Insuficiencia hepática fulminante con hemólisis o sin ella.
- Cirrosis hepática (compensada o descompensada).
- Hipertensión portal, hemorragia digestiva, ascitis.

Las manifestaciones neurológicas en la EW aparecen después de las hepáticas. Habitualmente a finales de la segunda infancia, en la adolescencia o en el adulto joven (en la tercera década de la vida). En la edad pediátrica, pueden aparecer tempranos síntomas clínicos, que incluye cambios de conducta, afectación en el desarrollo escolar, o dificultad para realizar actividades que requieren de la coordinación de las manos y los ojos. Predominan los síntomas extrapiramidales, cerebelosos y pseudobulbares. Todas estas manifestaciones se describen en 3 tipos de síndromes: acinético-rígido (parkinsoniano), distónico-disquinético y de temblor con ataxia y disartria. Esta síntomatología de temblores, motora de coordinación, como la dificultad en la escritura, babeo, disartria, distonía y espasticidad a veces se superpone. En el cuadro 121.28 se mencionan otras alteraciones. Muchos de los sujetos con manifestaciones neurológicas o psiquiátricas pueden presentar cirrosis hepática, pero generalmente no hay expresión clínica de ella. En el cuadro 121.29 se relacionan otras variadas manifestaciones clínicas.

El anillo de Kayser-Fleischer representa el depósito de cobre en la membrana de Descemet en la córnea. Puede ser visible en ocasiones a simple vista, aparece como una banda de pigmento carmelitoso en los polos superior e inferior y posteriormente en forma de circunferencia cerca del limbo corneal. En necesario, habitualmente, para su identificación, utilizar la lámpara de hendidura. No es específico de la EW, aunque sí patognomónico, pues puede encontrase en enfermedades hepáticas colestásicas crónicas (cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante). En la infancia, es usual su ausencia y se precisa a partir de los 8 años de edad. Su aparición se relaciona con la presentación de los síntomas neurológicos, se detecta en casi su totalidad (95 %), y solo entre 50 y 60 % de los que presentan la forma hepática exclusiva. Otras alteraciones oculares han sido descritas, como la catarata en girasol, que consiste en el acúmulo de cobre en el cristalino, la cual no afecta la visión. Ambas lesiones (anillo de Kayser Fleischer y las cataratas en girasol), desaparecen gradualmente consecutivo a un efectivo tratamiento médico o el transplante hepático, aunque esta desaparición puede no estar correlacionada con la recuperación definitiva de los síntomas clínicos.

Cuadro 121.28. Manifestaciones neurológicas y psiquiátricas de la enfermedad de Wilson

Neurológicas
- Deterioro mental.
- Movimientos incoordinados (temblor, movimientos involuntarios).
- Disartria, salivación excesiva.
- Rigidez con distonía.
- Parálisis pseudobulbar.
- Disfagia.
- Cefalea migrañosa.
- Insomnio.
- Cara de máscara, risa sardónica.

Psiquiátricas
- Retraso escolar.
- Depresión.
- Neurosis.
- Cambios en la personalidad
- Psicosis (pseudoesquizofrenia).

Cuadro 121.29. Manifestaciones hematológicas y en otros órganos de la enfermedad de Wilson

Hematológicas
- Anemia hemolítica aguda (por la lesión oxidativa del cobre en la membrana del eritrocito).
- Coagulopatía asociada a la afectación hepática.

Otros sistemas
- Renal: disfunción tubular distal con proteinuria, aminoaciduria e hipercalciuria (nefrolitiasis).
- Ósea: osteoporosis prematura, osteomalacia, artritis y fracturas espontáneas.
- Cardíaca: cardiomiopatía, disritmias.
- Piel: Hiperpigmentación cutánea, lúnulas azules en uñas.
- Pancreatitis.
- Hipoparatiroidismo.
- Ginecológica: trastornos menstruales, infertilidad.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Hay 4 diferentes formas clínicas de afectación del hígado con expresión histológica en la infancia:

- Asintomática: se desarrolla usualmente en la primera década de la infancia y solo muestra un hígado con infiltración grasa, balonamiento celular y aumento del glucógeno. La esteatosis hepática puede ser inicialmente de causa inaparente. Al microscopio electrónico se pueden precisar las mitocondrias con aumento de la densidad en la matriz y un ensanchamiento del espacio entre la membrana mitocondrial interior y exterior. En este estadio la dosificación del cobre hepático, medido por método bioquímico de espectrofotometría de absorción atómica, puede estar elevado; aunque las coloraciones histológicas habituales (ácido rubeánico, rodanina) pueden ser negativas. Esta es la causa por la cual el cobre es más citoplasmático que lisosomal, es decir más difuso que granular.
- Hepatitis crónica severa: puede estar presente en niños que muestran forma aguda o insidiosa de enfermedad hepática, y resultar indistinguible en el examen histológico a una hepatitis autoinmune. Son indicadores para el diagnóstico de enfermedad de Wilson la hiperplasia de células de Kupffer y el citoplasma hialino con la coloración de Mallory, aunque la presencia de alta concentración de cobre hepático puede resultar negativa, siempre debe ser medido, para evitar que el diagnóstico sea inadvertido en esta situación.
- Hepatitis fulminante o insuficiencia hepática aguda fulminante con hallazgos histológicos de hepatitis crónica severa con cirrosis hepática o sin ella, pero con una masiva necrosis del parénquima.
- Cirrosis hepática inactiva (micronodular o macronodular) puede hallarse de forma aislada o en pacientes que presentan manifestaciones neurológicas, sin antecedente de daño hepático previo (forma silente) o puede existir una hepatitis crónica conocida. Sin embargo, en los primeros estadios, las anormalidades de las mitocondrias están ausentes o son mínimas y el cobre es pronto teñido como depósito granular en los tractus portales y fibrosos al nivel de los septos. En el proceso de regeneración celular con nódulos en su interior, estos están libres de depósitos de cobre. El hepatoma ha sido raramente descrito en la EW.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Exámenes bioquímicos. Las aminotransferasas generalmente están elevadas, excepto en edades tempranas de la vida. En ocasiones, la alteración no refleja la severidad del daño hepático. La persistencia de elevación de las aminotransferasas es expresión frecuente de presentación de la forma hepática en niños y adolescentes.

Hay una serie de pruebas bioquímicas relacionadas con el metabolismo del cobre que se muestran en el cuadro 121.30 y que resultan orientadoras para precisar el diagnóstico de la EW, que revisamos a continuación:

Cuadro 121.30. Exámenes complementarios en enfermedad de Wilson

Indicadores	*Resultados*
• Ceruloplasmina	disminuido
• Cobre urinario 24h	elevado/normal
• Cobre urinario después con d-penicilamina	elevado (+5 veces el valor de sobrecarga basal)
• Cobre sérico	bajo, normal, alto
• Cobre libre	elevado
• Cobre en tejido hepático	elevado

Cobre libre (no unido a la ceruloplasmina), se calcula como: Cobre total - (ceruloplasmina x 0,3 %)

- Ceruloplasmina: es una glicoproteína de 132 kd, reactante de fase aguda, es un transportador de cobre (contiene 6 átomos de cobre por molécula) que en los sujetos normales se encarga de la transportación del 90 % del cobre circulante. Esta proteína posee actividad ferroxidasa, antioxidante y antiinflamatoria y se aumenta en las enfermedades inflamatorias hepáticas, el embarazo y con los estrógenos exógenos. En la EW es típica su disminución, también puede cursar baja en la enteropatía perdedora de proteína, por pérdida renal y en estadio final de otras enfermedades hepáticas. En el 5 al 10 % de pacientes con EW sus cifras son normales.
- El cobre sérico está generalmente bajo, aunque puede variar y presentarse normal o alto debido a insuficiencia hepática aguda por liberación desde los hepatocitos necrosados y en colestasis crónicas.
- El cobre no unido a la ceruloplasmina ha sido propuesto como prueba diagnóstica en EW y estará elevado en valores de 25 µg/dl en pacientes no tratados (valor normal: 15 µ/dl). La cantidad de cobre asociado a la ceruloplasmina es aproximadamente de 3,15 µg de cobre por milígramo de ceruloplasmina, entonces el cobre no unido a la ceruloplasmina es la diferencia entre la concentración del cobre sérico en µg/dl y 3 veces la concentración sérica de ceruloplasmina en mg/dL. También puede estar elevado en la insuficiencia hepática aguda de cualquier causa, no solo por EW, en colestasis crónica e intoxicación de cobre por ingestión o por envenenamiento.

- El cobre urinario es útil para el diagnóstico y para el control evolutivo del tratamiento. La excreción en 24h refleja la cantidad de cobre libre o no unido a la ceruloplasmina. El valor normal de excreción es 40 µg (0,6 µmol/día). Lo convencional en pacientes sintomáticos es valores de cupruria mayores de 100 µg/día (>1,6 µmoles/24h) o a veces valores menos elevados hasta un límite próximo a la normalidad, plantea sospecha de la enfermedad.
- La excreción de cobre en orina consecutivo a una sobrecarga con d-penicilamina es una variante de la prueba anterior que está solo validada en la infancia y se debe indicar solo en casos dudosos o cuando los valores del cobre urinario basal estén entre 0,6 y 1,6 µmoles/24h, por poder tratarse de un paciente heterocigótico. Se administra dosis de 250 a 500 mg del medicamento al inicio, y a las 12h, independiente del peso, por 1 ó 2 días previos a la recolección de la muestra de orina de 24h. La elevación de la cupruria 5 veces por encima del máximo del valor basal normal (8 µmoles/24h) es diagnóstica para EW. En ocasiones, los valores de excreción pueden resultar muy altos, hasta >1 600 µg de cobre en 24h (>25 µmoles/24h).
- La concentración de cobre hepático (absorción atómica, espectrometría de masas) elevada confirma el diagnóstico. Esta debe ser siempre realizada en todo niño con hepatitis crónica. En la EW los valores estarían elevados, a niveles superiores a 250 µg/g de peso seco. En heterocigotos, los valores varían entre 50 y 125 µg/g de peso seco, aunque en ocasiones, no puede realizarse la biopsia debido al tiempo de protrombina prolongado y otras alteraciones de la coagulación por la afectación severa del hígado.
- La laparoscopia y la biopsia hepática nos informa acerca las alteraciones del hígado, que pueden variar desde esteatosis hepática, fibrosis, ambos asociados; patrón histológico de hepatitis crónica a cirrosis (micronodular o macronodular). Las coloraciones anatomopatológicas para cobre (ácido rubeánico y rodamina) realizadas en la muestra de biopsia, son solo positivas en menos del 10 % de los pacientes con EW.
- Métodos de imagenología para las alteraciones neurológicas: La tomografía axial computarizada muestra atrofia cerebral estriatal, cerebelosa, en la corteza cerebral y el tronco del encéfalo e hipodensidad en los ganglios basales. La resonancia magnética nuclear pone en evidencia las modificaciones del núcleo lenticular, la protuberancia, el mesencéfalo y la sustancia blanca de los hemisferios. La tomografía por emisión de positrones y la computada por emisión de fotón único son métodos más novedosos que muestran detalles específicos de las alteraciones del funcionamiento cerebral.
- El estudio genético molecular consiste en la búsqueda de la mutación del gen ATP 7B, aunque de ella se han descrito más de 100 mutaciones. Está limitado a distinguir entre heterocigotos frente a pacientes presintomáticos. En estudios familiares, cuando se conoce la mutación, y se presenta en ambos alelos, será un paciente con EW, pero en fase presintomática en que aún no se ha manifestado la enfermedad, y cuando se presenta en un solo alelo será un heterocigoto. La mutación más descrita es HT1069Q, presente en una frecuencia entre el 50 al 80 % de los pacientes en Europa Central y del Este.

DIAGNÓSTICO

En la infancia, la EW se comporta como una enfermedad hepática crónica, que cursa con elevación persistente de las aminotransferasas, que puede asociarse a hepatomegalia, o bien por la presencia de manifestaciones neurológicas y anillo de Kayser-Fleischer, lo cual puede ocurrir en la adolescencia avanzada o en el adulto joven, con niveles bajos de ceruloplasmina sérica y variada expresión del cobre sérico, a predominio bajo; y niveles elevados de excreción urinaria de cobre basal en 24h son elementos que permiten argumentar la EW. La prueba de sobrecarga con d-penicilamina para medir la excreción de la cupruria es aceptada en pediatría, a diferencia del adulto, como argumento favorable para el diagnóstico. La dosificación del cobre en tejido hepático, obtenido por biopsia, es considerada por muchos la prueba de oro para el diagnóstico definitivo de la enfermedad. La ausencia de anillo de Kayser-Fleischer no excluye el diagnóstico de EW, aún con predominio de manifestaciones neurológicas.

La forma hepática debe diferenciarse con las diferentes enfermedades productoras de hepatitis crónica, aguda y de insuficiencia aguda fulminante en la infancia. El diagnóstico diferencial en la forma de presentación neurológica se realizará con otras afecciones que cursan con trastornos del movimiento como parkinsonismo juvenil, corea familiar benigna, enfermedad de Hallevorden- Spatz, ataxias hereditarias y otras causantes de distonías. Las manifestaciones psiquiátricas que se caracterizan por trastornos de la conducta y la afectividad se diferenciarán con otras causas de neurosis y psicosis, en especial la esquizofrenia.

TRATAMIENTO

Tan pronto se confirme el diagnóstico, se iniciará el tratamiento y se establecerá según la forma de presentación de la enfermedad, sintomatología clínica y estadio. En el cuadro 121.31 se expone una sinopsis de los medicamentos para la EW.

Cuadro 121.31. Tratamiento de la enfermedad de Wilson

Medicamentos	*Mecanismo de acción*	*Efectos adversos*
D-penicilamina	Quelante de cobre. Induce cupruria.	Precoz: fiebre, eritema, neutropenia, adenopatías. Tardío: renales, cutáneos, hematológicos, oculares.
Trientine	Quelante de cobre.	Gastritis y anemia.
Sales de zinc	Induce metalotioneina. Bloquea absorción intestinal de cobre.	Gastritis y pancreatitis (química).
Tetratiomolibdato de amonio	Quelante de cobre. Induce cupruria y pérdida intestinal.	Anemia y neutropenia.

Tomado de: De la Vega Bueno y Martínez-Ibánez, en Tratamiento en Gastroenterología pediátrica, Hepatología y Nutrición, 2004.

El tratamiento inicial para los pacientes sintomáticos debe incluir un agente quelante, como D-penicilamina o trientine. El tratamiento de los pacientes presintomáticos o de mantenimiento para aquellos pacientes sintomáticos que han respondido adecuadamente puede ser continuado con un medicamento quelante o con zinc. Los alimentos ricos en cobre, como el chocolate, nueces, mariscos y vísceras deben ser evitados, aunque su supresión no constituye por sí misma un tratamiento único, sino que se asociará al tratamiento seleccionado.

La d-penicilamina es un quelante de cobre que produce una extraordinaria excreción urinaria (80 % renal) y también puede inducir a la metalotioneina en individuos con EW. Tiene una vida media de 1,7 a 7h. La dosis usada en la infancia es de 20 mg/kg de peso/día, dividida en 2 a 3 dosis, y no sobrepasar más de 1 g en 24h; aunque de inicio será a la mitad. Su absorción es más rápida cuando se administra 1 a 2h después de las comidas. La penicilamina es un antimetabolito de la vitamina B6, por lo que es necesario administrar diariamente suplementos de esta vitamina (25 mg/día) en prevención de neuropatía periférica. La respuesta al medicamento en la forma hepática se comienza a observar entre los 2 a 6 meses de comenzado, y en la forma neurológica se reporta entre 10 y 50 % de empeoramiento en la fase inicial de su administración. Ha sido el medicamento de elección a partir de su introducción en 1956, pero su respuesta en las formas neurológicas y sus múltiples manifestaciones de toxicidad han modificado los criterios tradicionales acerca de su indicación.

La d-penicilamina provoca numerosos efectos adversos, que en el 20 al 30 % de los casos, obliga a la suspensión del tratamiento. Las reacciones de hipersensibilidad temprana más frecuentes son dermatológicas, como: erupciones (exantemas urticarifome), neutropenia y linfadenopatías. Las reacciones tardías incluyen nefrotoxicidad (proteinuria, hematuria), dermatológicas (similar al lupus, pénfigo, liquen, alopecia), toxicidad medular (aplasia medular), miastenia, retinitis, entre otras. No es aconsejable indicar a los alérgicos a la penicilina.

La terapia debe controlarse desde al primer mes de iniciada y después cada 3 meses, ante la posible aparición de manifestaciones de toxicidad, que incluirá examen clínico y análisis para evaluar la aparición de depresión medular (leucopenia, trombocitopenia) y afectación renal durante la fase inicial. Son elementos necesarios para un adecuado seguimiento médico en el transcurso del tratamiento el monitoreo de la excreción de 24h del cobre urinario, el cual aportará argumentos para reducir la dosis del quelante y el cobre no unido a la ceruloplasmina, que al normalizarse reflejará la efectividad del medicamento y la dosis utilizada.

El trientine es quelante del cobre, se indica como alternativa a la toxicidad provocada por la d-penicilamina, a partir de su introducción en 1989, aunque con menor eficacia, y esta diferencia no es significativa. Aumenta la cupruria, pero también interfiere la absorción intestinal del cobre. La dosis es de 20 mg/kg de peso/día. Carece de efectos secundarios y el empeoramiento neurológico es menor. Su eficacia se controla con la excreción del cobre en 24h.

El zinc es también un potente inductor de la síntesis de la metalotioneinas, que se unen al cobre intestinal por su mayor afinidad y favorecen su excreción por las heces, pero no actúa como quelante del cobre. La remisión clínica puede ser obtenida con la administración sola de sulfato de cinc. Es una terapia eficaz de mantenimiento

para pacientes con EW que inicialmente fueron tratados con quelantes (d-penicilamina o trientine). Su indicación es:

- En pacientes presintomáticos.
- Adicionado a la d-penicilamina en el tratamiento de pacientes sintomáticos.
- Tratamiento de mantenimiento consecutivo a la estabilización con d-penicilamina.

Se aconsejan dosis de 100 a 150 mg/día de sulfato de zinc, en 4 subdosis diarias, una hora antes de las comidas. El acetato de zinc puede causar gastritis. Carece prácticamente de efectos secundarios.

El tetratiomolibdato de amonio se ha considerado una terapia efectiva por su mayor efecto decuprificante al limitar la absorción de cobre al formar complejos con este y la albúmina en la luz intestinal. Hasta el presente, su uso ha estado reservado a pacientes con intolerancia a los otros medicamentos, pues aún no se ha comercializado. Puede ser efectivo en caso de afectación neurológica. Como efecto secundario se ha reportado depresión medular.

El transplante hepático (ortotópico) es una indicación para todos los pacientes con EW que presentan enfermedad hepática descompensada, que no responde al tratamiento médico con quelantes y la única opción efectiva para la insuficiencia hepática aguda. El transplante de hígado corrige las alteraciones del metabolismo del cobre y ayuda a iniciar la normalización de la localización extrahepática del cobre.

PRONÓSTICO

Los pacientes con EW no tratada presentan progresión de la enfermedad con complicaciones hepáticas, neurológicas, renales o hematológicas. Es mortal en la tercera parte de los casos no tratados, por las complicaciones hepáticas. El tratamiento es para toda la vida y los enfermos que lo interrumpen pueden presentar, a partir de los 3 meses, una recaída marcada con aparición de manifestaciones neurológicas severas. La cirrosis hepática con hipertensión portal y sus complicaciones es la expresión más frecuente de la enfermedad no tratada en la adolescencia y el adulto joven, aunque en niños de 10 años se puede observar esta evolución por ser pacientes no diagnosticados precozmente o que no han recibido tratamiento. La insuficiencia hepática fulminante tiene un pronóstico reservado, y solo el transplante hepático de urgencia podría ser una terapia salvadora. El diagnóstico precoz cuando aún no se ha producido un daño hepático severo permitirá implantar el tratamiento específico y que pueda desarrollar una vida normal.

Cirrosis hepática

La cirrosis es un proceso difuso e irreversible como consecuencia de un daño hepático severo, donde la arquitectura normal del hígado es sustituida por nódulos de regeneración anormales rodeados por tejido fibroso, lo que produce una distorsión del parénquima y provoca la pérdida de la funcionalidad del hígado. Los tractos de tejido fibroso conectivo que se forman como consecuencias del fenómeno de la regeneración, producen obstrucción de los diferentes conductos de la circulación hepática como son: el flujo de la arteria hepática a las ramificaciones de la porta, el flujo sanguíneo sinusoidal y las venas centrales, entre otros. Estos trastornos circulatorios comprometen la función del hígado y conducen consecuentemente a la muerte celular con la formación permanente de más tejido conectivo y se establece así un círculo vicioso.

Los hallazgos anatomopatológicos consisten en una destrucción difusa del parénquima hepático, con necrosis y regeneración desordenada de los hepatocitos; su lugar lo ocupan la formación excesiva de tejido conectivo, colágeno y reticulina, por lo que se pierde la arquitectura normal del lobulillo. Nódulos de diferentes tamaños y desorganizados que ocupan el lugar son funcionalmente inútiles. Este proceso, con el tiempo, progresa indefectiblemente hacia la insuficiencia hepática e incluso la muerte.

CAUSA

Son múltiples las causas que pueden dar lugar a la cirrosis. Los factores cirrogenéticos son capaces de producir lesiones necróticas progresivas con la formación de fibrosis que resulta generalmente irreversible. En la mayoría de las cirrosis, este proceso se puede detener e incluso regresar si se logra eliminar el agente causal. El hígado, por sus funciones metabólicas de síntesis y catálisis puede ser sometido, en algún momento, a la agresión de cientos de agentes nocivos como las infecciones, las sales biliares, fármacos hepatotóxicos, el alcohol, la carencia nutritiva y algunos metabolitos que, entre otros, provocan trastornos en el metabolismo del hepatocito. El diagnóstico resulta fácil si se conoce previamente la enfermedad causal. Por esta razón, no debemos escatimar los esfuerzos en determinar el origen del proceso cirrótico.

CLASIFICACIÓN

La clasificación está basada en la morfología, en la forma clínica de presentación y en los factores causales, estos últimos reflejados en el cuadro 121.32.

Cuadro 121.32. Causas de la cirrosis hepática

Genéticas	Infecciosas	Biliares	Congestivas	Otras
Deficiencia de α_1-antitripsina. Galactosemia. Glucogenosis tipos IV y III. Fructosemia. Enfermedad de *Wilson*. Tirosinemia. Cistinosis. Enfermedad de *Wolman*. Enfermedad del almacenamiento de los ésteres del colesterol. Defecto en la oxidación de los ácidos grasos. Abetalipoproteinemia. *Niemann-Pick* tipo C. Enfermedad de *Gaucher*. Hemocromatosis idiopática neonatal. Hemocromatosis secundaria a enfermedad hemolítica crónica. Enfermedad de *Byler*. Síndrome de *Zellweger*. Fibrosis quística. Porfiria hepática. Enfermedad de *Hurler*. Talasemia. Anemia drepanocítica. Hipofibrinogenemia hereditaria.	*Virales:* B, C y D. CMV. Rubéola. Enterovirus. Herpesvirus. *Parasitarias:* Toxoplasmosis. Sífilis congénita.	*Extrahepáticas:* Atresia de vías biliares. Hipoplasia de vías biliares. Quistes del colédoco. Colangitis esclerosante. Compresión extrínseca: - Tumores. - Patologías de páncreas. Colangitis piógena ascendente. Colangitis por parásitos: - *Fasciola* - *Ascaris* - *Clonorchis sinensis* Histiocitosis X (de células de *Langerhans)*. *Intrahepáticas:* Síndrome de *Alagille*. Escasez de vías biliares intrahepáticas no sindrómica. Colestasis intrahepática familiar (Enf. de *Byler)*.	*Budd-Chiari*. Pericarditis constrictiva. Anomalía de *Ebstein*.	Autoinmune. Enfermedad venoclusiva. - Cirrosis infantil de la India. Colitis ulcerosa Criptogenética.

Morfológicamente, la cirrosis se puede clasificar por la presencia de los nódulos de regeneración y sus características en cuanto al tamaño. La cirrosis micronodular se caracteriza por nódulos de igual tamaño desde 3 mm a 1 cm de diámetro, rodeados por finas bandas de fibrosis de similar longitud. Se ven algunas venas hepáticas, y tractos de la porta. La cirrosis macronodular se caracteriza por nódulos de varios tamaños por encima de 5 cm de diámetro y suele ser multilobular. En la forma mixta, micromacronodular, el tejido fibroso está aumentado por todo el acino hepático y áreas aisladas subacinar del parénquima.

Clínicamente, se suele clasificar en cirrosis biliar cuando la regeneración y la fibrosis predominan al nivel de los conductos biliares, así como la disposición del infiltrado inflamatorio. Se le llama cirrosis posnecrótica cuando el daño por la citolisis hepática ocurre severa y bruscamente, y la cirrosis portal es considerada cuando el proceso de regeneración oblitera inicialmente el sistema porta conduciendo precozmente a los síntomas de hipertensión portal.

La clasificacion causal se fundamenta en las causas genéticas-metabólicas, infecciosas, biliares, congestivas y otras. En el cuadro 121.32 se describen las enfermedades relacionadas con cada uno de estos grupos.

FISIOPATOGENIA

El proceso necroinflamatorio se desencadena en el tejido hepático cuando es agredido por infecciones, metabolitos, drogas o medicamentos, etc. Comienza

entonces el proceso patogénico de la cirrosis hepática. La célula hepática dañada responde con depósitos de colágeno en el espacio de Disse y estimula la fibrogénesis, incrementando el depósito de otras sustancias como las glicoproteínas, proteoglicanos y elastina en el tejido conectivo. El impedimento del flujo sinusoidal por la fibrosis perisinusoidal produce una vascularización compensatoria al nivel de los sinusoides, impidiendo su función normal, como es el intercambio de solutos desde el plasma a los hepatocitos. Las derivaciones arteriovenosas que se producen, agravan la lesión, aumentando la necrosis y la distorsión del tejido lobular con la presencia de tejido fibroso y la formación de nódulos no funcionales. Se forman también cortocircuitos extrahepáticos porto-sistémicos como resultado de la compresión del flujo venoso con una reducción del flujo portal a través del hígado, dando lugar a otra manifestación clínica de la cirrosis hepática, la hipertensión portal.

La situación creada es tal, que cualquiera que haya sido la causa primaria de daño hepático, la formación excesiva de tejido conectivo deja en la célula hepática una hipoxia severa, dando lugar a más necrosis, más inflamación y más fibrosis y cambios vasculares, progresando hacia la cirrosis hepática hasta la muerte. Este proceso se representa para una mejor comprensión en la figura121.7.

CUADRO CLÍNICO

La cirrosis hepática cuando está bien establecida, presenta un cuadro clínico característico. Este cuadro es como consecuencia del daño hepatocelular crónico y los signos de hipertensión portal. Puede ser diagnosticada en estadio asintomático o latente; compensada, donde puede manifestar escasos síntomas, y descompensada o activa, como se expresa en el cuadro 121.33. En el niño, el cuadro clínico suele ser menos agresivo en sus inicios, pero con el tiempo, al ocurrir períodos de descompensación, el deterioro del paciente se refleja ostensiblemente. Existen síntomas inespecíficos que denotan toma del estado general como anorexia, cansancio, debilidad muscular, pérdida de peso, entre otras. Clínicamente, se constata íctero como muestra de la citolisis e insuficiencia celular. La ascitis y los edemas son expresión de hipoalbuminemia y los trastornos en la coagulación con manifestaciones hemorrágicas como la gingivorragia (sangramiento por las encías), los hematomas y las petequias.

Cuando por el daño avanzado y severo, el hígado es incapaz de neutralizar ciertos metabolitos que resultan neurotóxicos como lo es el amonio, se producen trastornos neurológicos (encefalopatía) que pueden llevarlo al estado de coma. Si se detiene el daño hepatocelular y predominan la regeneración y la reparación, se produce como consecuencia la hipertensión portal que favorece la hemorragia gastrointestinal. La cirrosis puede llevar también a trastornos sistémicos, como la desnutrición, susceptibilidad a las infecciones, desequilibrios hidrominerales, con afección de otros órganos o sistemas como el renal, cardiorrespiratorio y el neurológico. La cirrosis compensada puede permanecer asintomática o inactiva por mucho tiempo, más aún cuando la causa es identificada y tratada. La mayoría de las manifestaciones clínicas que caracterizan a la cirrosis, son como consecuencia de la fibrosis marcada y el daño hepatocelular que lleva a un estadio de insuficiencia en la funcionalidad hepática. Al examen físico es mejor su comprensión si organizamos los signos por órganos y sistemas, como se expresa en el cuadro 121.34

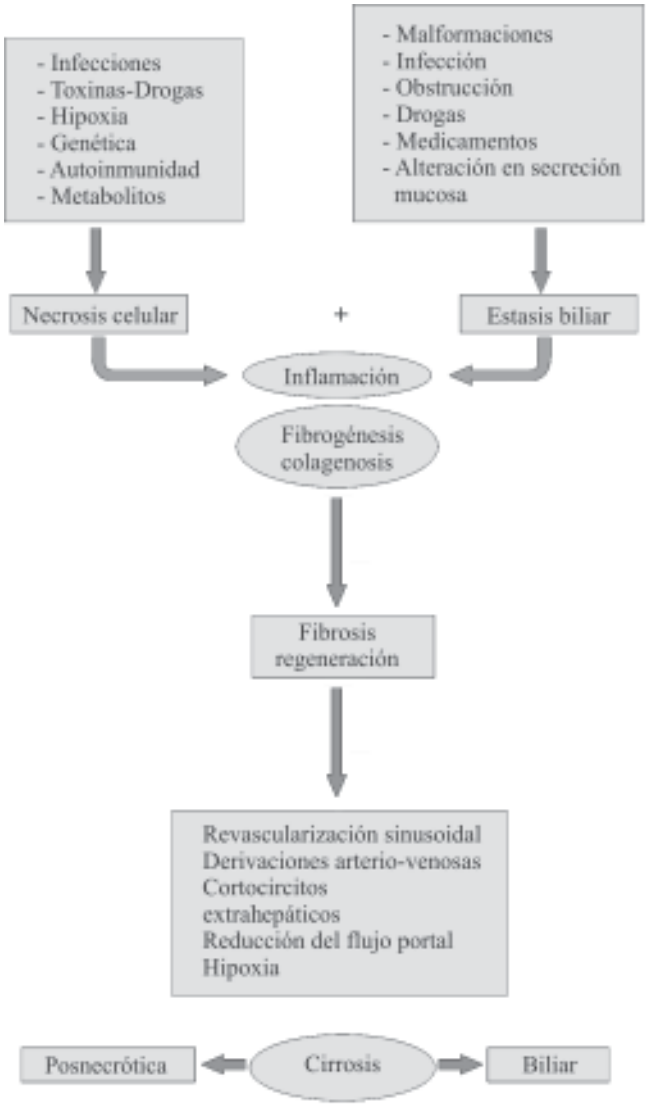


Fig. 121.7. Fisiopatogenia de la cirrosis hepática.

Cuadro 121.33. Manifestaciones clínicas de la cirrosis hepática

Cirrosis latente (inactiva, asintomática)	Hepatomegalia. Signos de la enfermedad causal.
Cirrosis compensada (activa, sintomática compensada)	Digestivas: anorexia, hepatomegalia, abdomen globuloso, esteatorrea. Nutricionales: disminución del panículo adiposo, pérdida de peso, hipovitaminosis, hipoproteinemia. Cutáneas: palidez, íctero, petequias, hematomas, telangiectasias, eritema palmar, circulación colateral. Hipertensión portal: esplenomegalia, várices esofágicas. Endocrinas: retardo de la pubertad
Cirrosis descompensada (activa, compensada, descompensada)	Se suman a los caracteres anteriores: Fetor hepático, edemas, ascitis, hemorragias (digestivas, extradigestivas). Cardiorrespiratorias: soplo cardíaco, hipocratismo digital, infecciones respiratorias. Metabólicas: hipocaliemia, alcalosis, hipoproteinemia, hiperazotemia. Neurológicas: confusión, incoordinación, coma.

Cuadro 121.34. Signos clínicos de la cirrosis hepática

Manifestaciones cutáneas:
- Ictericia de piel y mucosas (en la de origen biliar).
- Palidez (anemia).
- Edemas (hipoalbuminemia).
- Telangiectasias y arañas vasculares (región malar, tórax, antebrazos, manos).
- Eritema palmar y cianosis ungueal (disminución de la oxigenación arterial).
- Hipocratismo digital.
- Hiperpigmentación de areolas mamarias.
- Ginecomastia.
- Petequias, equimosis, hematomas (trastornos de la coagulación, por deficiencia en la síntesis de protrombina, proconvertina, proacelerina, fibrinógeno y factor Stuart.

Hemorragia digestiva:
- Hematemesis (várices esofágicas).
- Melena.

Manifestaciones hematológicas:
- Anemia (hemorragia, hiperesplenismo, deficiencia de ácido fólico, deficiencia de factores de la coagulación).

Manifestaciones digestivas:
- Distensión abdominal.
- Ascitis.
- Hepatomegalia.
- Esplenomegalia.
- Meteorismo.
- Circulación colateral.
- Esteatorrea.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la cirrosis se basa en 2 pasos fundamentales:

- Confirmar la presencia de la cirrosis.
- Determinar la causa.

El diagnóstico provisional se puede hacer sobre la base de los antecedentes clínicos de la enfermedad causal que condicionan el daño hepático y los hallazgos al examen físico, sin necesidad aún de recurrir a las investigaciones de laboratorio. Las alteraciones bioquímicas y ultrasonográficas, así como la presencia de várices en un paciente con marcada toma del estado general, distensión abdominal e íctero, aportan suficientes elementos para llegar al diagnóstico. Finalmente, la biopsia hepática resulta útil para confirmar el planteamiento clínico. También con estos elementos se puede establecer el tipo de cirrosis, su severidad y el grado de actividad.

El diagnóstico causal se puede determinar en muchas ocasiones por el cuadro clínico. En otros casos, es necesario recurrir a los exámenes complementarios, pues las manifestaciones clínicas de la cirrosis son muy imprecisas o similares entre las diferentes enfermedades y pudiera resultar demasiado tarde cuando se hacen evidentes, como por ejemplo en el curso de una colitis ulcerativa donde, al parecer, apenas se constatan cifras elevadas de transaminasas. En la fibrosis quística, sin embargo, la cirrosis hepática no suele ser la forma de presentación. En el quiste del colédoco y en algunos tumores de las vías biliares, la cirrosis puede estar ya instalada cuando el

paciente acude al facultativo. Los antecedentes clínicos de la enfermedad, el análisis de la función hepática y los resultados de los estudios anatomopatológicos deben converger para el diagnóstico sindrómico, causal y determinar el estadio de la cirrosis.

Laboratorio: El resultado de los estudios del laboratorio, contribuyen al diagnóstico en aquellos con una anamnesis y un examen físico no concluyente para el diagnóstico. Con estos es posible establecer también la causa de la enfermedad. Las aminotransferasas, aspartato de aminotransferasa (ALAT) y aspartato de amino transferasa (ASAT) pueden estar normales o elevadas, la lactodeshidrogenasa (LDH) marcador sensible del daño hepatocelular, se eleva en estas circunstancias; la fosfatasas alcalinas (FA), aunque es un marcador para la colestasis y se eleva diferencialmente en la cirrosis biliar, así como la leucinoamino-peptidasa, la 5' nucleotidasa y la gammagluta miltranspeptidasa (GGT). La prueba de la bromosulftaleína está prácticamente en desuso, se trata de una prueba de excreción, con la que se determinaba la funcionalidad del hígado. Las cifras de bilirrubinas pueden estar elevadas, directamente proporcional a las cifras de transaminasas. Cuando esta relación se rompe, se considera que el hígado se encuentra en estado de insuficiencia hepática, agravado por la disminución de las proteínas, la prolongación del tiempo de protrombina y la elevación en sangre del amonio.

Imagenología: El ultrasonido constituye hoy día un medio diagnóstico de gran utilidad en el estudio del hígado y otros órganos de la cavidad abdominal. Con esta investigación es posible, en el caso de la cirrosis, definir el tamaño de la glándula, y la textura del parénquima que pudiera estar desorganizado, con dilatación de las vías biliares y la presencia de nódulos en la superficie. Para la exploración del sistema vascular hepático el estudio Doppler, nos permite determinar el calibre y el flujo de los vasos, fundamentalmente la vena porta, para determinar hipertensión portal, donde se incrementa su calibre y el flujo.

El esofagograma, estudio contrastado del esófago, donde se utiliza el bario coloidal, nos permite precisar si existen dilataciones venosas (várices esofágicas) al nivel de esófago y fundus gástrico. Otros estudios contrastados como la esplenoportografia y la arteriografía hepática permiten visualizar la zona de obstrucción y/o dilatación vascular que pudiera existir. La tomografía axial computarizada (TAC), es válida para descartar la presencia de un tumor hepático (hepatocarcinoma) considerado una complicación en algunas hepatitis crónicas de larga evolución. La laparoscopia y la biopsia hepática, son los estudios más precisos para el diagnóstico de una cirrosis hepática, al ser visualizado el hígado directamente y la toma de la muestra del tejido puede ayudar incluso en la determinación de la causa. Otros estudios pueden resultar de utilidad en patologías específicas (Cuadro 121.35, Fig. 121.8, ver Fig. 125.27).

Cuadro 121.35. Exámenes especiales en el diagnóstico de cirrosis hepática

- Esofagograma.
- Esplenoportografia.
- Arteriografía hepática.
- Ecografía Doppler.
- Tomografía axial computarizada (TAC).
- Laparoscopia.
- Biopsia hepática.

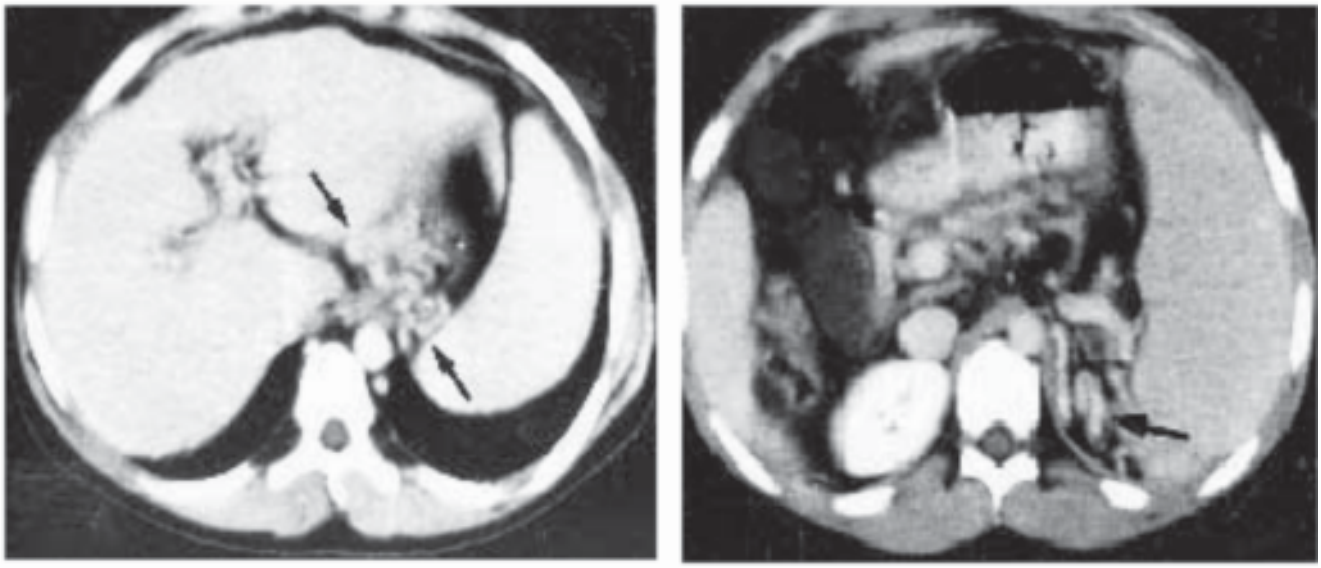
Otros:
- Endoscopia digestiva superior.
- Gammagrafía hepática.
- Pruebas específicas para etiología.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Macroscópicamente, los caracteres morfológicos del hígado cirrótico se pueden ver por laparoscopia o laparotomía, donde la superficie del hígado es pálida e irregular, constituida por nódulos de regeneración de diferentes tamaños (micronodular y macronodular). El hígado se deforma progresivamente, adquiriendo diferentes tamaños, a expensas de ambos lóbulos o independientes, se pierde el aspecto liso y brillante de la superficie, donde se observan los nódulos que inicialmente son uniformes y luego adquieren diferentes tamaños y disposición. Puede reducirse el diámetro de alguno de los lóbulos por colapso del parénquima. El órgano suele estar disminuido de tamaño o retraído, mayormente su lóbulo izquierdo con aumento de su consistencia. La circulación colateral y el bazo aumentado de tamaño son signos que caracterizan a la hipertensión portal.

Microscópicamente, la biopsia hepática se puede dirigir por laparoscopia o percutánea a ciegas. No siempre es efectiva, ya que puede no puncionar la zona afectada caracterizada por los macronódulos. La muestra suele obtenerse fragmentada con la sensación de un hígado duro en el momento de la punción. Se confirma el diagnóstico por la presencia de una desorganización del parénquima hepático, asociado a fibrosis y nódulos de regeneración con ausencia de venas hepáticas. Además, son hallazgos la hiperplasia de los hepatocitos con aumento del núcleo, áreas del parénquima con ausencia de las venas hepáticas y espacios porta sustituidos o rodeados por finas bandas de tejido conectivo. Pudiera existir fragmentos de tejido fibroso con un número excesivo de conductos biliares y el exceso relativo de ramificaciones de las venas hepáticas que sugieren la formación de macronódulos.

Las complicaciones se muestran en el cuadro 121.36.



A B

Fig. 121.8. Hipertensión portal con várices esofágicas. A. Tomografía axial que muestra numerosas colaterales cerca de la unión esofagogástrica. B. Cerca de la parte posterior media del bazo. El hígado y el bazo están aumentados de tamaño.

Cuadro 121.36. Complicaciones de la cirrosis hepática

- Hipertensión portal.
- Ascitis.
- Encefalopatía hepática.
- Hiperdinamia circulatoria.
- Trastornos endocrinos.
- Dificultades metabólicas con algunos medicamentos y hormonas.
- Diátesis hemorrágicas.
- Susceptibilidad a las infecciones.
- Peritonitis bacteriana espontánea.
- Hipoxemia.
- Esteatorrea.
- Malnutrición.
- Retardo del crecimiento.
- Falla renal.
- Formación de litiasis vesicular.
- Hepatoma.

PRONÓSTICO

Cuando la cirrosis se encuentra avanzada, el pronóstico en el niño es desfavorable. El estado del tejido hepático determina la evolución y respuesta al tratamiento. La aparición de complicaciones o descompensaciones con relativa frecuencia disminuye la supervivencia. En las cirrosis por atresia biliar extrahepática no tributaria de solución quirúrgica, la supervivencia no suele rebasar los 18 ó 20 meses de edad. Las enfermedades metabólicas no se comportan de la misma forma, por lo que su evolución depende del trastorno que existe. Algunas como la tirosinosis evolucionan a la muerte cerca del año de edad. Sin embargo, en la enfermedad de Wilson, si su diagnóstico es precoz, el paciente puede mantener una vida prácticamente normal, con el preciso cumplimiento de las medidas terapéuticas. Las cirrosis secundarias a hepatitis neonatal pueden tener una supervivencia entre 5 y 10 años.

La aparición de complicaciones, como las manifestaciones de hipertensión portal y/o las crisis de descompensación reiteradas (ascitis, várices esofágicas, falla renal, hemorragias, infecciones) acorta la supervivencia en unos pocos meses hasta 2 ó 3 años como tiempo máximo. Para determinar el pronóstico del paciente y la conducta terapéutica adecuada es muy utilizada la clasificación conocida como los criterios de Child modificados por Pugh. Según la puntuación alcanzada por los parámetros concebidos, el paciente se clasifica en grupos A, B y C. Luego de analizar el cuadro 121.37 podemos inferir que, a mayor puntuación más sombrío es el pronóstico del paciente.

TRATAMIENTO

El propósito del tratamiento, luego de haberse demostrado por la histología y determinado su causa cuando es posible, es tratar la causa y minimizar en todo lo posible el daño hepático que existía hasta ese momento, mejorar el estado nutricional, así como evitar y prevenir las complicaciones. Si por el estado avanzado de la cirrosis estas complicaciones son difíciles de controlar, se produce un retardo del desarrollo y muy mala calidad de vida, teniéndose entonces que recurrir al trasplante hepático como posible solución.

Cuadro 121.37. Clasificación de Child-Pugh para pacientes cirróticos

Indicadores	A	B	C
Albúmina (g/dl)	>3,5	3 - 3,5	<3
Bilirrubina (mg/dl)	<2	2 - 3	>3
Ascitis	No	Si, fácil control	Si, difícil control (refractaria)
Encefalopatía	Nunca (ausente)	Antecedente (mínima)	Actual (severa)
Tiempo de protrombina (segundos prolongados)	<4	4 - 6	>6
Malnutrición	Ausente	Ligera	Severa

Puntuación: A cada factor de la columna A se le da 1 punto; de la columna B, 2 puntos; y de la columna C, 3 puntos.

VALORACION CHILD-PUGH:
A: 1 - 6 puntos. Menor riesgo (mortalidad <1 %)
B: 7 - 9 puntos. Riesgo operatorio intermedio (mortalidad 15-20 %)
C: 10 - 15 puntos. Riesgo operatorio alto (mortalidad >50 %)

Orozco H. Hígado. En: Takahashi T, García SM. E. Editores. Cirugía. Bases clínicas y prácticas. México: McGraw-Hill Interamericana; 2003:349-64.

Hipertensión portal: El sangramiento por las várices esofágicas es el mayor problema de la hipertensión portal. Estas várices requieren ser intervenidas cuando sangran, ya sea de forma espontánea o secundaria a un traumatismo y/o aumento de la presión venosa portal. Este sangramiento debe ser controlado por las consecuencias que este implica, favoreciendo la aparición del coma hepático. El propranolol, un beta bloqueador no selectivo, es utilizado como profilaxis del sangramiento digestivo que disminuye la presión portal cuando se logra reducir la frecuencia cardíaca en 25 % en relación con la inicial. Se utiliza a la dosis de 1 a 4 mg/kg/día en 3 ó 4 subdosis. Está contraindicado en pacientes con asma bronquial y bloqueo incompleto de rama derecha, lo que puede limitar su uso.

Otro método de control es la interrupción del flujo en las várices, que se puede lograr por diferentes métodos: la esclerosis por inyección de soluciones alcohólicas o hipertónicas, y la ligadura por bandas de goma. El uso de la sonda de Sengstaken solo se recomienda en casos de sangramiento profuso, donde no se tenga acceso inmediato a los métodos anteriores. Las derivaciones portosistémicas en sus diferentes formas son consideradas en casos muy particulares. La esplenomegalia y el hiperesplenismo apenas requieren tratamiento.

Ascitis: Esta puede instalarse lentamente o aparecer de forma brusca desencadenada por situaciones de origen nutricional, sangramientos, cirugía intrabdominal y el uso de anestésicos, entre otras causas. La hipertensión portal, la vasodilatación arteriolar, particularmente esplácnica, contribuyen a la aparición de 2 procesos diferentes, pero interrelacionados:

- Redistribución de líquidos en el organismo.
- Un incremento del sodio y de agua en el cuerpo.

La presencia de la hipoalbuminemia participa activamente en este proceso. Es decir, se establece básicamente un desequilibrio entre la presión hidrostática (hipertensión portal) y la presión osmótica (hipoalbuminemia). El tratamiento está fundamentado en la administración de una dieta hiposódica, de 10 a 20 mEq/m^2/día, controlar la ingestión de líquidos y el uso razonable de diuréticos como la espironolactona (3 mg/kg/día), procurando que no se produzca una pérdida de peso mayor de 100 y 300 g/día en niños pequeños y mayores respectivamente. Esta conducta es el pilar fundamental en los casos leves.

El control del peso, la presión sanguínea, la función renal y la concentración en suero y orina de electrólitos y creatinina es esencial. Cuando la ascitis se resiste al tratamiento indicado se le llama ascitis refractaria, para su control se recomiendan estas alternativas: la administración de albúmina sérica sin sodio a la dosis de 0,5g/kg, la furosemida suele recomendarse asociada a la espironolactona, para evitar la hiponatremia, a la dosis 2 a 4 mg/kg/día. La paracentesis es la punción de la cavidad abdominal con el propósito de evacuar el

líquido contenido en esta. Los shunts venosos-peritoneal (Le Veen), se recomiendan en aquellos casos de mala respuesta al tratamiento.

Falla renal: La falla renal con oliguria suele ser un estadio final en una cirrosis avanzada. El rápido incremento de los niveles de creatinina se asocia a un deterioro marcado de la función hepática. La oliguria con hiponatremia dilucional y niveles bajos de la concentración de sodio en la orina e hipercalemia. No hay proteinuria. En otros pacientes se produce lentamente una azotemia con una marcada reducción del filtrado glomerular. Es de señalar que un incremento posterior en los niveles de creatinina, indica un mayor deterioro de la función renal.

Encefalopatía hepática: Se considera como una fase de grave descompensación de la cirrosis. Existen factores que favorecen la aparición de un síndrome neuropsiquiátrico complejo, la encefalopatía hepática crónica. La ingestión en exceso de proteína es el principal. Se presenta con menos frecuencia en el niño que en el adulto. Se producen dificultades en el aprendizaje, cambios en la personalidad y un entorpecimiento de la conciencia que puede llevar al estupor y al coma. Aparecen trastornos en el sueño, la escritura y está la apraxia. El "flapping tremor" es el trastorno neurológico más característico. Los cambios en el comportamiento que aparecen pueden ir desde la somnolencia y desinterés, hasta la irritabilidad, son atribuidos más a la encefalopatía que al deterioro sistémico que pudieran presentar estos pacientes.

El tratamiento de este estado en la cirrosis consiste en mejorar la función hepática y el control específico de la causa. La reducción de la proteína en la dieta, para evitar la obtención de amoníaco El uso de antibióticos orales (neomicina) para eliminar las bacterias productoras de amoníaco, lactulosa oral para disminuir su absorción por el colon y los enemas limpiadores son maniobras utilizadas en estos pacientes.

Tratamiento nutricional: El paciente con cirrosis hepática habitualmente está malnutrido y debilitado por las restricciones dietéticas a la que es sometido, provocando un balance nitrogenado negativo, con el propósito de evitar la encefalopatía, complicación grave en aquellos con un estado muy avanzado de la enfermedad. Se recomienda una dieta normal y balanceada, con algunas muy particulares excepciones. La anorexia en estos pacientes es siempre un problema. Mantener un estado nutricional balanceado es elemental para una buena evolución y respuesta al tratamiento. La malnutrición no garantiza una buena regeneración. El aporte de suficiente calorías, proteínas, ácidos grasos esenciales, minerales, oligoelementos y vitaminas deben garantizarse para un buen crecimiento y desarrollo de actividades normales. El descontrol de los líquidos y el consumo de sales pueden dificultar este procedimiento. La malabsorción de grasas es una manifestación común en el paciente cirrótico, produciéndose una absorción insuficiente de vitaminas liposolubles, A, D, E y K. En estos casos, se administran vitaminas liposolubles como la vitamina K por vía intramuscular.

Los niños con cirrosis hepática presentan un metabolismo irregular de los aminoácidos provocando un incremento de los aminoácidos aromáticos (AAA) y metionina, con una disminución de los niveles de los aminoácidos de cadena ramificada (AACR). Esta anormalidad induce a la encefalopatía hepática por mecanismos relacionados con la malnutrición proteico-energética. Para compensación, se indica una dieta con suplemento de AACR, con la cual se ha demostrado que mejora la supervivencia del paciente cirrótico. El aporte calórico se cubre con el suministro de polímeros de la glucosa. Los triglicéridos de cadena media son indicados para restituir la esteatorrea, así como los suplementos pancreáticos y los ácidos grasos esenciales.

La colestiramina está indicada en los casos con hipercolesterolemia, xantelasma y prurito en los casos de cirrosis biliar, se administra en el niño a la dosis de 0,5 a 1 g/kg/día, oral, diluido con 150 mL de agua, se presenta en sobres de 4 g (máximo 8 a 12 g/día). El fenobarbital a la dosis de 5 mg/kg/día puede ser eficaz en el alivio del prurito. El ácido ursodesoxicólico a la dosis de 10 a 15 mg/kg/día, es utilizado ampliamente para todo trastorno hepatocelular del hígado con componente colestásico.

Hipertensión portal

La hipertensión portal (HTP) es un síndrome que resulta del incremento de la presión en el sistema venoso portal por encima de 10 a 12 mm de Hg. Normalmente la presión fluctúa entre 5 y 10 mm de Hg. La presión dentro de los vasos portales se eleva como consecuencia de una obstrucción en un lugar del trayecto normal del flujo sanguíneo portal.

La HTP puede presentarse a cualquier edad en dependencia de su causa.

El sangrado digestivo alto por ruptura de várices esofágicas es la complicación más grave de la HPT. La mortalidad relacionada con el sangrado es del 5 al 9 % en niños con obstrucción venosa sin enfermedad hepática y es aún mayor en estos últimos. Si la enfermedad hepática es la causante de la HTP pueden ocurrir manifestaciones de falla hepatocelular.

CAUSA

El lugar donde ocurre el aumento de la resistencia ha proporcionado las bases para la clasificación de la hipertensión portal. La obstrucción al flujo de salida venoso se ha denominado hipertensión portal postsinusoidal. La producida por la cirrosis y otras enfermedades del parénquima hepático, se conoce como hipertensión portal intrahepática, sinusoidal o postsinusoidal. La obstrucción del flujo de entrada portal se ha llamado HTP infrahepática o presinusoidal. La obstrucción venosa intrahepática puede ser al mismo tiempo postsinusoidal como ocurre en la enfermedad venooclusiva, o ser sinusoidal (o postsinusoidal), como en la cirrosis, o presinusoidal como en la esquistosomiasis y en la fibrosis portal no cirrótica (Cuadro 121.38).

La diferenciación entre bloqueos presinusoidal y postsinusoidales depende de la medición de 2 variables fisiológicas, la presión venosa portal (PVP) y la presión suprahepática enclavada (PSE). Cuando existe hipertensión sinusoidal o postsinusoidal la PVP y la PSE se encuentran elevadas, mientras que en la obstrucción presinusoidal la PSE es normal y la PVP es elevada.

La trombosis de la vena porta o de alguna de sus principales ramas es una causa frecuente de HTP en niños de países en vías de desarrollo. Se asocia generalmente a infección umbilical en el período neonatal con cateterización de la vena umbilical o sin ella, y deshidratación. En niños mayores, se asocia también a infecciones intraabdominales (apendicitis, peritonitis e infección del tractus biliar).

Un factor causal que se ha invocado son los trastornos de la coagulación. Las deficiencias de las proteínas C, S y de antitrombina III y los niveles elevados de anticuerpos anticardiolipina se ha demostrado que predisponen a la trombosis venosa. La mayoría de los niños con trombosis de la porta de causa desconocida tienen estas anormalidades. También se ha descrito en casos de obstrucción mecánica por tumores, adenopatías periportales y pancreatitis.

Los niños con trombosis de la vena porta tienen un comienzo más precoz de los síntomas que aquellos con hipertensión portal hepática, sangran más frecuentemente y preservan la función hepática.

La hipertensión portal segmentaria debida a obstrucción de la vena esplénica es una entidad rara, pero importante de diagnosticar, ya que es la única causa curable de HTP por esplenectomía. La obstrucción de la vena esplénica puede verse en el curso de enfermedades pancreáticas. Se reportó un caso de tuberculosis en que la esplénica fue obstruida por un tejido fibroso en el hilio esplénico a causa de una adenopatía.

Cuadro 121.38. Etiología de la hipertensión portal

- Presinusoidal
  Extrahepática:
  - Trombosis o transformación cavernomatosa de la porta:
    Atresia congénita.
    Onfalitis neonatal.
    Pileflebitis (secundaria a sepsis intraperitoneal).
    Estados de hipercoagulabilidad (policitemia, trombocitosis).
    Estasis (cirrosis, deshidratación).
    Traumatismos.
    Inflamaciones vecinas (pancreatitis, enterocolitis).
    Obstrucción mecánica (tumores, adenopatías).
  - Trombosis de la vena esplénica.
  - Fístula arteriovenosa.

  Intrahepática:
  - Esquistosomiasis.
  - Fibrosis hepática congénita.
  - Fibrosis portal no cirrótica.
  - Trastornos mieloproliferativos (Hodgkin, leucemia mieloide).
  - Sarcoidosis y enfermedad de Gaucher.
  - Cirrosis biliar primaria.

- Obstrucción sinusoidal
  - Degeneración grasa.
  - Hepatitis crónica.
  - Deficiencia de a1 antitripsina.
  - Hepatitis por drogas.
  - Enfermedad de Wilson.
  - Fibrosis quística.

- Obstruccion postsinusoidal

Intrahepática
  - Cirrosis biliar secundaria:
    Atresia de vías biliares extrahepáticas.
    Atresia de vías biliares intrahepáticas.
    Quiste del colédoco.
    Colangitis esclerosante primaria.
  - Hemocromatosis:
    Enfermedad venooclusiva.
    Extrahepática
  - Síndrome de Budd-Chiari:
    Tabiques congénitos.
    Neoplasias.
    Traumatismos.
    Sepsis.
  - Causas cardíacas:
    Pericarditis constrictiva.
    Insuficiencia cardíaca congestiva.

La fístula arteriovenosa es otra causa rara de HTP. En esta no hay evidencia de daño hepático, las llamadas pruebas de función hepática son normales y los hallazgos ultrasonográficos generalmente sugieren el diagnóstico, que se confirma por angiografía. Se puede asociar a un aneurisma secundario a los cambios hemodinámicos producidos por la fístula. La fístula arteriovenosa congénita hepatoportal es, generalmente, una malformación arteriovenosa del hígado, pero puede ser una complicación de una cirugía anterior.

Hay numerosas causas de HTP intrahepática. La cirrosis del hígado es la causa predominante de este tipo de HTP y está relacionada a un obstáculo al flujo de sangre por el sistema portal. De todas las causas de HTP intrahepática, la atresia de vías biliares (intrahepática o extrahepática), la fibrosis hepática congénita y la deficiencia de α_1-antitripsina son las más comunes y representan el 30 % de todos los casos de HTP. La hepatitis autoinmune se encuentra en el 7 %.

La fibrosis hepática congénita es una de las enfermedades fibropoliquísticas. Se atribuye la HTP a la compresión de las ramas intrahepáticas de la porta por bandas de fibrosis. Aunque la mayoría de las causas de HTP se asocian a un deterioro de la función hepática y una mala evolución, la fibrosis hepática congénita se caracteriza por hepatomegalia con una función hepática normal.

En países del tercer mundo, la schistosomiasis es una causa prevalente de HTP también asociada a una función hepatocelular normal.

La fibrosis quística (FQ) es una entidad causada por un defecto genético que afecta las glándulas exocrinas. Es la causa más común de enfermedad pulmonar crónica obstructiva e insuficiencia pancreática en la infancia. Los avances logrados con nuevos antibióticos, para la erradicación y control de las infecciones pulmonares, las enzimas pancreáticas, los métodos fisioterapéuticos y un adecuado soporte nutricional, han permitido una mejoría en la sobrevida de estos pacientes y en consecuencia, cada vez son más frecuentes las complicaciones hepatobiliares de esta enfermedad.

La fibrosis portal no cirrótica es una causa no frecuente de HTP. Su diagnóstico se basa en un eje esplenoportal permeable por ultrasonografía y una biopsia hepática con arquitectura normal, sin signos de cirrosis, pero con obstrucción venosa presinusoidal asociada a un engrosamiento del endotelio de las ramas intrahepáticas de la porta. El diagnóstico se confirma por angiografía hepática, que demuestra un bloqueo portal intrahepático. Se puede asociar a comunicaciones pulmonares arteriovenosas e hipertensión pulmonar.

La HTP es una complicación inusual de la terapia para el cáncer.

En la enfermedad de Gaucher tipo I un pequeño número de pacientes desarrollan HTP y progresión a falla parenquimatosa hepática.

El síndrome de Budd-Chiari se caracteriza por dolor y distensión abdominal, hepatomegalia dolorosa e íctero. La mayoría de los pacientes presentan sangrado digestivo, circulación colateral, ascitis y edema. El diagnóstico se hace por angiografía de la cava inferior, ultrasonografía con Doppler y biopsia hepática. Las causas del síndrome son: diafragmas congénitos de la cava, trombosis de las venas hepáticas por trastornos de la coagulación, enfermedad mieloproliferativa o tumores, traumatismos y sepsis. Hay casos idiopáticos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los sistemas colaterales más importantes son el sistema coronario-ácigos, causante de las várices esofágicas y esofagogástricas, el sistema umbilical de la pared abdominal que puede producir el síndrome de Cruveilhier-Baumgarten y el sistema hemorroidal, causante de hemorroides internas y externas.

Existe una correlación directa entre el tamaño de las várices esofágicas y el nivel de hipertensión portal.

La hiperpresión vascular al nivel de sinusoide hepático condiciona la aparición de ascitis, mientras que el aumento de la presión al nivel del eje espleno-portal produce una congestión pasiva esplénica.

FISIOPATOLOGÍA

La anormalidad hemodinámica primaria en la HTP es un aumento en la resistencia al flujo venoso portal. Esta constituye el factor inicial precipitante. La presión en los vasos portales se eleva debido a una obstrucción en algún lugar del trayecto normal del flujo sanguíneo portal. Existen 3 áreas en las cuales esta obstrucción puede ocurrir: la porta o alguna de sus ramas principales, la vasculatura intrahepática o las venas hepáticas. El aumento en la resistencia condiciona un aumento en la presión venosa portal. Se forman colaterales en áreas donde se encuentran la circulación esplácnica y la sistémica (la unión esofagogástrica, el retroperitoneo y las regiones periumbilical y perianal). Dichas derivaciones tienen por objetivo descomprimir la circulación esplácnica).

Sin embargo, a pesar del desarrollo de dichas colaterales hay un aumento secundario en el output cardíaco y en el flujo sanguíneo esplácnico que mantienen y aumentan la presión en el sistema portal. Los cambios hemodinámicos que suceden incrementan el flujo sanguíneo esplácnico y evitan el efecto hipotensor de la circulación colateral. Hay una reducción en la resistencia

vascular periférica por la vasodilatación arterial con aumento secundario en el output cardíaco. Esto es la llamada circulación hiperdinámica. Como consecuencia, hay una hipovolemia funcional en los grandes vasos. Se liberan hormonas vasoconstrictoras como la renina, la angiotensina, la hormona antidiurética y catecolaminas. Como consecuencia hay vasoconstricción renal y retención de agua y sales. La aldosterona tiene un papel patogenético decisivo en la acumulación de líquido en la cirrosis del hígado.

Estos cambios hemodinámicos secundarios son importantes en la patogenia de la ascitis y en la insuficiencia renal funcional que se observa en el curso de la cirrosis, el llamado síndrome hepato-renal (Fig. 121.9).

La obstrucción mecánica al flujo sanguíneo portal no es modificable por tratamiento médico. Sin embargo, los cambios hemodinámicos en la circulación esplácnica y sistémica son reversibles por medios farmacológicos.

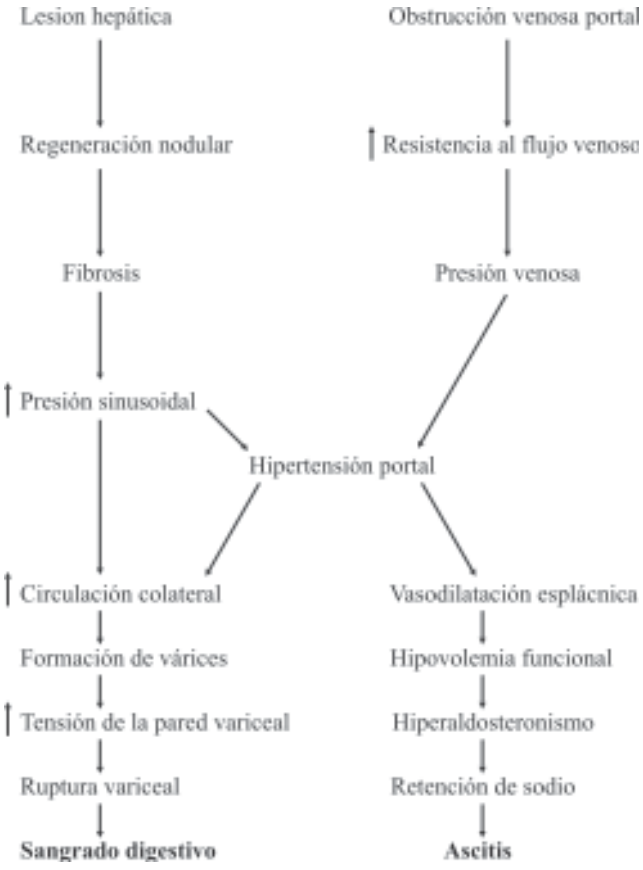


Fig. 121.9. Fisiopatología de la hipertensión portal

CUADRO CLÍNICO

El síndrome clínico-humoral clásico está dado por la tríada de:

- Sangrado digestivo alto.
- Esplenomegalia.
- Panhemocitopenia.

Estas manifestaciones se producirán independientemente de la causa que las produzca.

La HTP es una de las causas más importantes de sangrado digestivo alto en la infancia. El sangrado digestivo, a su vez, es la forma de presentación más frecuente de la HTP.

Es un hecho dramático que pone en riesgo la vida del paciente. El sangrado variceal es la complicación más severa que ocurre en pacientes con HTP y requiere de la atención en forma emergente de un equipo multidisciplinario. El tamaño de las várices esofágicas es uno de los factores más importantes que conducen a la hemorragia digestiva relacionada con la HTP. Otros factores son la presión intravariceal, el espesor de la pared de la várice, el color de estas y la presencia de máculas rojas, "cherry red spots" en inglés.

Hay diversas clasificaciones sobre el grado de las várices de acuerdo con su aspecto endoscópico. El sangrado es más frecuente en pacientes con una pobre función hepática.

El origen de la hemorragia digestiva en el curso de la HTP no es solo por ruptura de várices en el esófago. La posibilidad de un sangrado a partir de una gastropatía portal hipertensiva es un hecho a tomar en cuenta. Esta puede desarrollarse antes del tratamiento con esclerosis endoscópica de las várices o a consecuencia de este. Si previamente existiera una gastropatía portal hipertensiva esta puede empeorar como consecuencia de este tipo de tratamiento. Dichos pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento concomitante con beta-bloqueadores.

Otra forma frecuente de presentación es la esplenomegalia aislada o asociada a hiperesplenismo. La trombopenia severa puede exacerbar o precipitar el sangrado digestivo, diferir el tratamiento quirúrgico y limitar el modo de vida del paciente por el peligro de daño o ruptura esplénica.

Los niños con HTP secundaria a enfermedad hepática tendrán los síntomas propios de estas enfermedades como ictericia, ascitis, eritema palmar, entre otros.

El tamaño y consistencia del hígado dependerá de la causa originaria del proceso.

La ascitis estará presente en pacientes con un grado importante de descompensación hepática y será rara en casos de trombosis portal, pudiendo ocurrir en estos casos en presencia de sangrado y/o hipoalbuminemia. Generalmente, es de carácter transitorio cuando se asocia a esas condiciones.

En los casos con cirrosis el mejor índice pronóstico para la supervivencia del paciente y el éxito del tratamiento es la clasificación de Child, que se basa en la presencia de íctero, ascitis, encefalopatía, concentración de albúmina sérica y estado nutricional del paciente (ver Cuadro 121.37).

Puede estar presente algún grado de desnutrición debido a múltiples factores:

- Deprivación nutricional.
- Disbalance hormonal.
- Mecanismos relacionados con la enfermedad de base.

A medida que avanza la edad y por ende, la enfermedad, habrá un deterioro progresivo del estado nutricional.

La hipertensión pulmonar primaria rara vez se presenta en el curso de la HTP prehepática o intrahepática. El síndrome hepatopulmonar se define como una tríada dada por:

- Disfunción hepática.
- Dilataciones vasculares intrapulmonares.
- Hipoxemia arterial.

Estos pacientes tienen mayor incidencia de disnea, dedos en palillo de tambor y arañas vasculares. Su pronóstico es malo.

Muchas de las complicaciones de la HTP se producirán por el desarrollo significativo de la circulación colateral. La vasculatura del estómago es anormal y presenta comunicaciones arteriovenosas submucosas. La lesión resultante se ha dado en llamar gastropatía portal hipertensiva. También se reportado la colopatía portal hipertensiva con várices colorrectales y congestión de la mucosa. Se pueden desarrollar várices en y alrededor de las vías biliares. Se ha usado el término de biliopatía portal para describir los cambios que se presentan en los conductos biliares, que pueden causar obstrucción al flujo de la bilis con íctero, dolor abdominal y, en ocasiones, colangitis.

Las manifestaciones clínicas de la HTP se resumen en el cuadro 121.39.

Cuadro 121.39. Manifestaciones clínicas

Hematemesis	Circulación colateral
Melena.	periumbilical
Esplenomegalia.	Hemorroides internas.
Várices esofágicas.	Encefalopatía hepática.
Hiperesplenismo.	Bajo peso y talla.
Ascitis.	Hepatomegalia.
	Hipertensión pulmonar.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la HTP se basa en el cuadro clínico y se confirma con el ultrasonido con Doppler. Este brinda información acerca del tamaño de la porta y de la dirección del flujo sanguíneo, el que en casos severos puede ser retrógrado. Recientemente se usa el Doppler a color y pulsado. Este es útil en el diagnóstico y seguimiento de shunts intrahepáticos portosistémicos en el período neonatal. Se puede describir por este método el flujo venoso intraesplénico. En casos de shunts portosistémicos transesplénicos hay un riesgo grande de sangrado variceal. La sonografía con Doppler sirve también para el diagnóstico indirecto y el seguimiento evolutivo de la fibrosis hepática congénita, considerándose una alternativa valiosa para la biopsia del hígado. La ecografía con Doppler a color es muy útil para el diagnóstico de las várices gástricas y para visualizar el flujo venoso en las paredes engrosadas del estómago y el duodeno. También es útil para evaluar la asociación de HTP y las anomalías del flujo sanguíneo pulmonar.

Otro método para la detección de trombosis portal es la angiografía por substracción digital. Tanto la resonancia magnética como la angiografía por este método son de gran valor para el estudio de la vasculatura hepática. La angiografía contrastada no invasiva por resonancia magnética ha mejorado dramáticamente la capacidad para diagnosticar HTP. Se ha convertido en el método ideal para la valoración del sistema portal.

Otra forma de confirmar la presencia de HTP es demostrando la existencia de várices en el esófago por endoscopia (ver Cuadro 118.12).

TRATAMIENTO

Sonda de balón: es el método más utilizado para el control transitorio de la hemorragia varicosa. Debe ser realizado de forma minuciosa para evitar complicaciones. Con el tubo en su lugar y el balón gástrico insuflado, la hemorragia debe interrumpirse.

La compresión directa de las várices por una sonda de balón es efectiva en la mayoría de los casos con sangrado activo. Dado la recurrencia del sangrado después de desinflar la sonda, este proceder debe ser considerado como una intervención temporal para el control del sangrado por ruptura variceal hasta tanto se inicie el tratamiento definitivo. Presenta los riesgos de aspiración bronquial de secreciones y de una catastrófica obstrucción de la vía aérea en caso de desatascarse el balón.

ENDOSCÓPICO

Esclerosis endoscópica: la inyección endoscópica de una sustancia esclerosante en las várices esofágicas es un tratamiento alternativo de la hemorragia recurrente en el niño por ruptura variceal, puesto que el tratamiento derivativo no siempre es posible y tiene grandes complicaciones. La esclerosis endoscópica de várices esofágicas (EEVE) ha sido utilizada en el control del sangrado activo y la prevención del recurrente. Aunque la mayoría de los estudios han sido en pacientes con cirrosis hepática, el método ha demostrado ser de utilidad en el sangrado

variceal por obstrucción extrahepática de la vena porta, el que constituye el 46 % de los pacientes con HTP.

En los casos con cirrosis de acuerdo con la clasificación de Child (ABC), la mortalidad es del 10 % para el grupo A, 31 % para el B y en el C del 76 %. Se ha comprobado que el riesgo de la EEVE es mínimo en los casos de trombosis portal y puede constituir el tratamiento definitivo, ya que además de controlar la hemorragia, permite al niño alcanzar la edad ideal para llevar a cabo la derivación e incluso, en ocasiones, hace que esto no sea necesario. Existen tantas variaciones en la técnica de escleroterapia como endoscopistas realizándola. Una de las más importantes cuestiones que continúa sin dilucidar es el sitio ideal para la inyección del esclerosante.

La mayor diferencia en la técnica de la escleroterapia es si la sustancia esclerosante se inyecta directamente en el interior de la vena con el objetivo de inducir la trombosis venosa y obliterar la luz de esta, o si por el contrario, la sustancia esclerosante se inyecta en la lámina propia y la submucosa adyacente a la várice para producir una reacción inflamatoria inicial seguida de fibrosis de la pared del esófago sin llegar a obliterar las várices. El primer método llamado intravariceal es el de preferencia de autores angloamericanos, mientras que el segundo, paravariceal, lo es de los autores europeos. En ocasiones, es técnicamente imposible el abordaje por vía intravariceal. Aunque la técnica intravariceal es mejor y tiene ventajas sobre la paravariceal, esta última puede lograr buenos resultados.

En cuanto a las sustancias esclerosantes, el polidocanol es la sustancia ideal para este tipo de tratamiento. Sin embargo, en caso de várices fúndicas o esofágicas de gran calibre se ha ensayado con éxito su obliteración con bucrilato. Se ha utilizado además el morruato de sodio que obtiene más rápidamente la obliteración y reducción del calibre de las várices; pero al ser la reacción ulceronecrótica más fuerte, se producen con más frecuencia complicaciones, como por ejemplo la perforación esofágica.

Entre las principales complicaciones de la técnica señalaremos las siguientes:

- Ulceraciones y erosiones de la mucosa esofágica.
- Perforación esofágica.
- Disfagia y estenosis.
- Sangrado recurrente.

Ligadura de várices esofágicas: la ligadura de las várices es un método que se desarrolló como respuesta a la necesidad de contar con una variante de tratamiento que sea tan eficaz como la escleroterapia en el control del sangrado, prevenir el resangrado y erradicar las várices, pero que esté libre de sus complicaciones. Durante la ligadura, no se introducen sustancias químicas en la circulación, por lo que las complicaciones sistémicas causadas por la diseminación de sustancias esclerosantes no ocurren. Por esto y por el alto precio de los esclerosantes, la ligadura supera a la esclerosis. La ligadura de las várices esofágicas ha sido utilizada como método único de tratamiento o en combinación con la escleroterapia.

La técnica consiste en situar, por vía endoscópica, pequeños anillos elásticos en un área de mucosa que contenga vasos dilatados.

La técnica es fácil de realizar y retarda o detiene el sangrado activo al inducir un espasmo de la pared esofágica, por lo que es efectiva en el tratamiento de pacientes con sangrado activo. En cuanto a la eficacia de la terapia combinada, esta no tiene ventaja sobre los otros métodos, pero reduce el número de sesiones de tratamiento para erradicar las várices y logra menos episodios de resangrado.

En términos del control del sangrado activo, la prevención de la recurrencia y la sobrevida, los resultados de la ligadura son iguales, y en algunos estudios superiores a la esclerosis. Las incidencias de las neumonías y las estenosis esofágicas asociadas a la ligadura son bajas, por lo que muchos autores consideran este método más seguro.

Hoy se considera a la ligadura como el tratamiento de elección en el tratamiento de las várices. Son pocos los estudios hechos al respecto en pediatría. Consideramos este método como factible, seguro y efectivo para el tratamiento de las várices en niños, incluso en casos de enfermedad hepática descompensada.

MEDICAMENTOSO

El tratamiento medicamentoso puede ser un arma terapéutica útil, como accesorio, particularmente en la hemorragia severa, cuando el sitio del sangrado es inaccesible a la escleroterapia, como ocurre por ejemplo, en la gastropatía portal hipertensiva o várices en lugares distales del aparato gastrointestinal.

Varias drogas han sido evaluadas en el tratamiento del sangrado agudo por ruptura de várices, entre ellas están:

- Vasopresina (pitresin): Esta droga da por resultado una disminución del flujo esplácnico sanguíneo y, por consiguiente, disminución de la presión venosa portal. No hay evidencia clara de que una infusión directa de vasopresina en la mesentérica superior es más efectiva y menos tóxica, por lo que se prefiere la infusión continua de 0,4 mg/min durante 4 a 12h administradas de forma gradual en un período de 24h. Las complicaciones de la terapia con vasopresina son la vasoconstricción generalizada, el infarto del miocardio, la isquemia periférica, la acidosis láctica y la hiponatremia.

- Nitratos de corta duración: La adición de nitroglicerina administrada intradérmica, sublingual o intravenosa reduce los efectos vasoespásticos periféricos de la vasopresina y disminuye la presión portal a través de la vasodilatación directa de las colaterales portosistémicas. Las dosis deben ser ajustadas para mantener una presión sistólica superior a 90 mm.
- Somatostatina: Es altamente selectiva en su capacidad de reducir el flujo sanguíneo esplácnico y reducir, por tanto, la presión portal. Se ha demostrado que es tan efectiva como la vasopresina, pero con menos efectos secundarios hemodinámicos. Puede administrarse por períodos prolongados.

Los efectos secundarios son náuseas, vómitos, dolor abdominal y alteraciones en la tolerancia de la glucosa.

El octeótride es un análogo sintético de la somatostatina, tan efectivo como esta. Las dosis son las siguientes:

- Somatostatina: 250 mcg intravenoso en bolo, seguida por 250 mcg en infusión continua intravenoso.
- Octeótride: 50 mcg intravenoso en bolo, seguidos por 50 mcg en infusión continua intravenosa.
- Propanolol: El riesgo de presentar un sangrado variceal se reduce en 50 % por el uso de betabloqueadores. El propanolol es utilizado en la profilaxis del primer sangrado y resangrado variceal. Es efectivo para la prevención primaria y secundaria en pacientes Child A. En los pacientes Child B y C solo es efectivo para la prevención primaria. Es bien tolerado y tiene escasos efectos secundarios.

La dosis es de 1 a 4 mg/kg de peso corporal/día, hasta reducir la frecuencia cardíaca en reposo en 20 %, lo que logra reducir la presión portal.

Derivación portosistémica transyugular con prótesis (TIPSS, sigla en inglés de Transjugular Intrahepatic Porto-Systemic Stent Shunt). En un pequeño grupo de pacientes con sangrado variceal no resuelto con los métodos convencionales, el sangrado puede ser controlado por la inserción de una prótesis de metal entre la vena hepática y la vena porta. Esta técnica radiológica necesita de estudios angiográficos que pongan al descubierto la anatomía de la vena porta. Consiste en la canulación de la vena yugular interna derecha y la introducción de una cánula en la vena hepática derecha.

Existen muy pocos estudios en niños que reportan el uso de este proceder, el cual está limitado por la edad del paciente y por el calibre de la porta que debe ser mayor de 2 mm de diámetro.

Las complicaciones de la técnica incluyen obstrucción del catéter, infecciones, formación de abscesos y desarrollo de encefalopatía.

Sin embargo, los resultados que se han obtenido con el uso de los TIPSS en pacientes con enfermedad hepática compensada, que no requieran de transplante hepático inmediato, aumentan la indicación del proceder, según reportes de varios autores.

QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico de la HTP se divide en derivativo y no derivativo. A su vez, las derivaciones pueden ser selectivas y no selectivas.

Las derivaciones no selectivas serían la cavo-cava, la porto-cava y la mesentérico-cava. Estas no se usan en niños por las serias complicaciones neuropsiquiátricas que se reportan y que ponen en duda la factibilidad de dichas intervenciones en este grupo de pacientes, especialmente en aquellos con lesión hepática.

Las derivaciones selectivas serían la espleno-renal (distal o proximal), la espleno-mesentérica y la derivación de Rex (interposición de un injerto venoso antólogo entre la vena mesentérica superior y la rama intrahepática izquierda de la porta).

En casos de derivaciones selectivas se mantendrá el flujo portal al hígado, mientras que las colaterales esofágicas son selectivamente descomprimidas. Este tipo de derivaciones son las que hoy en día se preconizan en niños y dentro de ellas la espleno-renal distal con variante latero-lateral (técnica de Warren) y la derivación de Rex. En Cuba, *Trinchet* y colaboradores han realizado esta técnica en 9 casos, 2 de los cuales se trombosaron.

Se han propuesto alternativas quirúrgicas a la descompresión portal. En el Servicio de Cirugía del Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel Márquez", *Cruz-Álvarez* ha usado con éxito una técnica que consiste en esplenectomía parcial con devascularización gástrica parcial (ligadura de los vasos coronario-estomáquico y gastroepiploico derecho). Dicha intervención se indica en casos de fracaso de otros procederes, sangrado recurrente incontrolable y esplenomegalia gigante con conflictos de espacio en la cavidad abdominal.

Teóricamente, el trasplante hepático es el medio óptimo para el tratamiento de la hemorragia variceal con riesgo para la vida causada por HTP secundaria a enfermedad hepática. Sin embargo, el trasplante no debe ser considerado como terapéutica primaria de la HTP. El trasplante hepático es el tratamiento apropiado para pacientes con insuficiencia hepática y la HTP debe ser manejada por distintas alternativas terapéuticas, solas o en combinación

Trasplante hepático pediátrico

El trasplante hepático modifica totalmente las expectativas y calidad de vida de los niños con hepatopatía grave, progresiva e irreversible, y es eficaz en algunos procesos metabólicos, cuyo error enzimático primario se sitúa de forma preferente o exclusiva en el hígado, evitando la progresión de la enfermedad hacia otros órganos o sistemas, susceptibles de dañarse severamente, con el consiguiente riesgo vital.

La mejora continua de los medicamentos inmunosupresores y los avances terapéuticos y tecnológicos, han permitido un porcentaje elevado de niños trasplantados. La tasa de supervivencia al año, se sitúa alrededor del 90 %; una vez transcurrido este primer año, menos del 10 % fallecerán en los 10 años siguientes.

INDICACIONES

El planteamiento del trasplante hepático surge cuando la enfermedad ocasiona un riesgo de mortalidad o un deterioro de la calidad de vida frente a los cuales el riesgo del trasplante y los efectos de la inmunosupresión prolongada compensan los beneficios que pueden obtenerse.

La relación de enfermedades hepáticas infantiles es muy amplia. Las que se inician en el período neonatal o de lactante, originadas por causas desconocidas o genéticas, tienen un pronóstico especialmente grave y suponen la mayor parte de pacientes en los que será necesario la aplicación de trasplante. En contraste, en otro gran grupo de hepatopatías pediátricas, debidas a hepatitis viral crónica, solamente de manera excepcional será preciso un trasplante durante la edad infantil o la adolescencia (Cuadro 121.40).

La atresia biliar extrahepática es la enfermedad que con más frecuencia motiva trasplante en niños; le siguen en frecuencia las colestasis intrahepáticas y las enfermedades metabólicas.

Colestasis

Atresia de vías biliares extrahepática: es la indicación más frecuente en pediatría de trasplante hepático. Aporta hasta el 50 % de candidatos. Si se realiza la portoenterostomía antes de los 60 días de vida, se puede conseguir restablecimiento de flujo biliar en 75 % de pacientes, por lo que en algunos casos se logrará posponer la indicación de trasplante.

Las revisiones quirúrgicas del Kasai empeoran el pronóstico del trasplante hepático, por lo que no se recomiendan, ya que no han demostrado una mayor efectividad en el restablecimiento del flujo biliar y sí un riesgo innecesario posterior.

Cuadro 121.40. Enfermedades susceptibles de trasplante hepático

Colestasis
- Atresia de vías biliares extrahepática.
- Síndrome de *Alagille.*
- Escasez ductular no sindrómica.
- Colestasis intrahepática familiar progresiva.
- Hepatitis neonatal idiopática.

Enfermedades metabólicas
- Enfermedades con defecto y lesión principal al nivel hepático:
  - Deficiencia de a_1-antitripsina.
  - Tirosinemia tipo I.
  - Hemocromatosis neonatal.
  - Enfermedad de *Wilson.*
  - Glucogenosis tipo I, III, IV.
- Enfermedades con defecto y lesión hepática y extrahepática:
  - Fibrosis quística.
  - Enfermedad de *Wolman.*
  - Acúmulo de ésteres de colesterol.
- Enfermedades con deficiencia hepática y lesión en otros órganos:
  - Oxalosis primaria.
  - Hipercolesterolemia familiar homocigótica.
  - Trastornos del ciclo de la urea.
  - Enfermedad de orina de jarabe de Arce.
  - Enfermedad de *Crigler Najjar* tipo I.
  - Acidemia propiónica.

Cirrosis
- Poshepatitis (VHB, VHB-VHD, VHC).
- Autoinmune.
- Criptogenética.

Insuficiencia hepática aguda grave

Otros
- Tumor hepático no resecable.
- Colangitis esclerosante.
- Enfermedad fibropoliquística del hígado.
- Síndrome de *Budd-Chiari.*

El trasplante hepático estaría justificado en esta enfermedad en aquellos casos con diagnóstico sin tratamiento por encima de los 4 meses de edad o a los que después de realizar el Kasai no se consigue el restablecimiento del flujo biliar, así como los que presenten signos de insuficiencia hepatocelular, hipertensión portal severa, hipoplasia portal progresiva o shunt arteriovenoso pulmonar.

Síndrome de Alagille y escasez ductular no sindrómica. Se indicará el trasplante ante signos de insuficiencia hepatocelular, hipertensión portal severa, riesgo de enfermedad cardiovascular por hiperlipemia pronunciada o mala calidad de vida determinada por: prurito incapacitante asociado a xantomatosis severa, fracturas a repetición y malnutrición severa.

Colestasis intrahepática familiar progresiva. Los candidatos que se puedan trasplantar serán aquellos en los que exista un severo daño histológico, mala calidad de vida (prurito, fracturas, malnutrición), grave retraso del crecimiento o presenten signos de insuficiencia hepatocelular.

Hepatitis neonatal idiopática. Algunos niños desarrollarán en los 2 a 3 primeros años de vida una rápida progresión a la cirrosis e hipertensión portal, por lo que serán candidatos a trasplante hepático.

Enfermedades metabólicas

Deficiencia de α_1-antitripsina: es la causa más frecuente de enfermedad metabólica hepática hereditaria. Solo un pequeño porcentaje (20 al 30 %) precisa trasplante en la edad pediátrica. Se trasplantará cuando existan signos de insuficiencia hepática o hipertensión portal severa.

Tirosinemia tipo I: estará indicado el trasplante en las formas agudas en situación crítica, o en las formas agudas o crónicas en que no exista respuesta suficiente al tratamiento con NTBC, persistiendo insuficiencia hepatocelular severa, displasia hepatocitaria o datos sugestivos de hepatocarcinoma.

Hemocromatosis neonatal idiopática: en estos casos el trasplante debe hacerse precozmente, ya que es una entidad con una alta mortalidad.

Enfermedad de Wilson: es una indicación poco frecuente de trasplante en la infancia, ya que el diagnóstico precoz y la terapia con penicilamina u otros quelantes controlan la progresión del daño hepático. Se efectuará cuando a pesar del tratamiento persiste una hepatopatía severa e irreversible con descompensación y riesgo de muerte, o si la enfermedad comienza con falla hepática fulminante.

Glucogenosis: se realizará en la tipo IV, que desarrolla cirrosis e hipertensión portal. En algunas ocasiones, la tipo I y III si existe descompensación hepática a pesar del tratamiento dietético.

Fibrosis quística: estará indicado el trasplante cuando exista una hepatopatía severa e irreversible, siempre que presente una adecuada función pulmonar.

Enfermedades producidas por defecto lisosomal (enfermedad de Wolman, acúmulo de esteres de colesterol): existe la duda de si la enfermedad podrá ser controlada con el trasplante, ya que el depósito se produce no solo en los hepatocitos, sino en todas las células del sistema reticuloendotelial, con lo que el trasplante corregirá la deficiencia enzimática al nivel hepático, pero no al nivel de otros órganos. La indicación ha de ser individualizada.

Oxalosis: el trasplante hepático debe realizarse antes de que exista un daño renal irreversible. En caso de insuficiencia renal ya instaurada valorar el trasplante hepatorrenal.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica: la indicación sería antes de la existencia de enfermedad coronaria.

Deficiencia del ciclo de la urea, enfermedad de orina de jarabe de arce, acidemia propiónica y enfermedad de Crigler Najjar Tipo I: en estas enfermedades el trasplante debe hacerse antes de que exista daño neurológico.

Cirrosis

Las cirrosis poshepatitis actualmente no son frecuentes en el niño como indicación de trasplante. En la cirrosis autoinmune estaría indicado el trasplante, cuando a pesar del tratamiento, existan signos de insuficiencia hepatocelular o hipertensión portal severa.

Insuficiencia hepática aguda grave

La supervivencia global con tratamiento médico es en 10 al 20 %, el resto precisará un trasplante para sobrevivir.

Otros

Tumor hepático: indicado si el tumor no es resecable, siempre y cuando no existan metástasis.

Colangitis esclerosante: se realiza cuando existe un patrón colestásico severo con deterioro funcional, si no hay respuesta al tratamiento etiológico.

Enfermedad fibropoliquística del hígado: es una indicación poco frecuente de trasplante, ya que la función hepática, por lo general, está conservada a pesar del desarrollo de hipertensión portal.

Síndrome de Budd-Chiari: estará justificado siempre que no sea posible la corrección quirúrgica o si existe una cirrosis instaurada con hipertensión portal severa o signos de insuficiencia hepatocelular.

CONTRAINDICACIONES

En la actualidad, con la mejoría en las técnicas quirúrgicas, el tratamiento inmusuopresor y el cuidado médico especializado, se han reducido las situaciones que suponen contraindicación (Cuadro 121.41).

Cuadro 121.41. Contraindicaciones para el trasplante hepático

Absolutas
• Afectación neurológica irreversible.
• Neoplasia hepática con metástasis.
• Metástasis del hígado por neoplasia extrahepática.
• Sepsis de origen no hepatobiliar.
Relativas
• Afectación severa de otro órgano.
• Trombosis portal.
• Shunt meso-cava.

Existen situaciones que aportan un mayor riesgo o mayor frecuencia de complicaciones médicas y quirúrgicas como son: edad menor de 1 año o peso inferior a 10 kg, malnutrición, encefalopatía hepática, síndrome hepatorrenal y cirugía abdominal previa.

COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE

Son múltiples los problemas que pueden surgir después del trasplante. En el período posoperatorio es donde se observa la mayor incidencia de complicaciones, que van desde una disfunción transitoria a un fracaso del injerto por rechazo, trombosis vasculares o daño isquémico inicial. Además de los problemas relacionados con el injerto, la principal morbilidad de los pacientes deriva de las infecciones, íntimamente relacionadas con las complicaciones del injerto y la inmunosupresión (Cuadro 121.42).

Cuadro 121.42. Complicaciones del trasplante hepático

Quirúrgicas
• Falla primaria.
• Función inicial de injerto perezosa.
• Hemorragia posoperatoria.
• Trombosis o estenosis de arteria hepática, vena porta, vena cava inferior.
• Complicaciones biliares: fístula, biloma, fuga biliar, estenosis, litiasis, hemobilia.
Médicas
• Rechazo hiperagudo, agudo, crónico.
• Infección bacteriana, viral, fúngica, protozoos.
• Síndrome linfoproliferativo y otros tumores.
• Efectos secundarios de la inmunosupresión

Es de suma importancia la prevención, si es posible, o el tratamiento adecuado de las complicaciones derivadas del trasplante para evitar la morbilidad que afecta su calidad de vida, o problemas mayores que puedan afectar la viabilidad del injerto o incluso la propia supervivencia del paciente.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Cuba se encuentra enfrascada en la mejoría y desarrollo integral de la salud de la población con el objetivo de ponerla a nivel de los países más desarrollados. La trasplantología no está exenta de estos beneficios.

El progreso en este campo permitirá mejorar la calidad de vida y la supervivencia en aquellos niños en los que la única opción terapéutica sea el trasplante.

En la década de los años 90 del siglo XX se inició el transplante hepático en el adulto en Cuba. Posteriormente, ha continuado su desarrollo en adolescentes con un beneficioso resultado en dicho grupo de edad.

Bibliografía

Hígado

Balistreri W. Estudio del paciente con posible alteración de la función hepática. En: Nelson Tratado de Pediatría. México: McGraw-Hill Interamericana, 2001: 1316-17.

Fragoso T, Castañeda C, Marín G, Blanco-Rabasa E, Luis S, Rojas E. Las distrofias musculares en el diagnóstico diferencial de enfermedades hepáticas en la infancia. Rev Cubana Pediatr 1989;61(4): 551-62.

Davern TJ, Scharschmidt BF. Pruebas bioquímicas hepáticas. En: Sleisenger & Fordtran Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana S.A., 2000: 1187-98.

Roy CC, Silverman A, Alagille D. Neonatal unconjugted hyperbilirrubinemias. In: Pediatric Clinical Gastroenterology. St. Louis: Mosby, 1995: 603-19.

Colestasis del lactante:

Alagille D. Extrahepatic Biliary atresia. Hepatology 1984; 4(1):7S-10S.

Castañeda Guillot C, Fragoso Arbelo T. La laparoscopia en el diagnóstico de las malformaciones en vías biliares extrahepáticas en el niño. Rev Cubana Pediatr 1984;56:211-20.

Deller SE, Ballistreri W. Neonatal Cholestasis. In. Walker A, Durie P, Hamilton R, Walker-Smith JA, Watkins JB. Hamilton Editors. Pediatric Gastrointestinal Disease. Hamilton: Ontario, BC Decaer, 2000; 880-94.

FragosoT, Barrios B, Castañeda C, Cendan A, Shumkov-Nikolov G, Sagaró E. Valor de la determinación del Fenotipo del sistema Pi en la deficiencia de alfa-1-AT. Rev Cubana Pediatr 1986; 58(3):315-21.

Fragoso T, Castañeda C, Barrios B, Cendán A, Shumkov-Nikolov G, Sagaró E. La deficiencia de alfa-1-antitripsina como causa de enfermedad hepática en la infancia. Rev Cubana Pediatr 1989; 61(4):563-69.

Gremse DA, Balistreri WF. Neonatal Cholestasis. In.Lebenthal E. Editor. Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy. New York: Raven Press; 1989; 909-48.

Colestasis intrahepáticas familiares.

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 Pediat 1975; 86: 63-71.

Castañeda C, Fragoso T, Grá B, Guerra L, Castellanos O, Trujillo ME. El Síndrome de Alagille en Cuba. Informe de 9 casos. GEN 1992; 46: 341-46.

Escobar MP, García E, Castañeda C, Grá B. Alagille's syndrome in members of a family. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31(supp2):S110.

Frauca Remacha E, Muñoz Bartolo G. Colestasis en el lactante. En: Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. SEGHNP. Madrid:Ergon, 2004:433-47

Jara P. Hepatopatías pediátricas. En: Berenguer Editor.Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares. La Puerta J. Madrid:Elba, 2001: 535-49

Manzanares López-Manzanares J, Medina Benítez E. Colestasis en el recién nacido y lactante. Orientación diagnóstica An Pediatr 2003;58(2):162-7

Roberts EA. The Jaundiced baby. En: Kelly DA Editor. Diseases of the liver and biliary system in children. Oxford:Blackwell Science Ltd, 1999:11-45

Ruiz Sanz JI. Errores innatos de la biosíntesis de los ácidos biliares. En: Sanjurjo P, Baldellou A, Editor. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon, 2001:365-73

Whitington PF, McBride Emerick K, Suchy FJ. Familial hepatocellular cholestasis. En: Liver disease in children. Suchy FJ. 2 ed. Philadelphia:Lippicott Williams & Wilkins, 2001:315-25.

Esteatosis hepática

Baldridge AD, Pérez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. J Pediatr 1995;127:700-04.

Brunt EM, Jenney EG, DiBisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol 1999;94:2467-74.

El-Youssef M, Freese DK. Systemic conditions affecting the liver. In Walker AW, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB. Editors. Pediatric Gastrointestinal Disease. Hamilton, Ontario. BC, Decker, Inc. 2000; 1229-49.

Hwang SJ, Luo JC, Chu CW, Lai CR, Lu CL, Tsay SH, Wu JC, Chang FY, Lee SD. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: prevalence and clinical correlation. J Gastroenterol Hepatol 2001;16(2):190-5.

Pares A, Tresserras R, Nunez I, Cerralbo M, Plana P, Pujol FJ, Massip J, Caballeria L, Bru C, Caballeria J, Vidal J, Salleras L, Rode J. Prevalence and factors associated to the presence of fatty liver in apparently healthy adult men. 2000; 114(15):561-5

Hígado graso

Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. Semin Liver Dis. 2001; 21:3-16.

Das K Kar. Non alcoholic steatohepatitis. J Assoc Physicians India. 2005 Mar;53:195-9.

Ipekci SH, Basaranoglu M, Sonsuz A. The fluctuation of serum levels of aminotransferase in patients with nonalcoholic steatohepatitis. J Clin Gastroenterol 2003;36:371.

Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology. 2003;37:917-923.

Piñeiro R, Pacheco L., Valdés MC, Martínez R. Non alcoholic fatty liver and insulin resistance in obese adolescents J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39 (Suppl 1) 870-71.

Hepatitis crónica

Bortolotti F, Calzia F, Vegnente A y cols. Chronic hepatitis in childhood: the spectrum of the disease. Gut 1988; 29: 659-64.

Castañeda C, Fragoso T, Grá B, Blanco-Rabassa E. Hepatitis crónica en el niño. Bol Med Hosp Inf Mex 1980: 27(4): 689 -05.

Castañeda, C., García E., Grá B, Amoroto M, Soto G, López-Saura P. Disminución de la actividad histológica en niños con hepatitis B crónica tratados con interferón alfa 2b recombinante. Acta Gastroenterol Latinoamer 2002, 32: 35-42.

Chitkara DK, Pleskow RG, Grand RJ. Wilson's disease. In: Walker A,Durie P, Hamilton J, Walker-Smith JA, Watkins J, editors. Pediatric Gastrointestinal Disease. Ontario: Hamilton , B.C. Decker Inc; 2000:

Dienes HP, Schirmacher P, Brechot C, Okuda K. Chronic Hepatitis: New Concepts of Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Falk Workshop. 2000.

Escobar MP, Quesada M, Gra B, Castañeda C. Wilson's disease in childhood. Evaluation of the diagnosis and treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31(2):S56-7.

FragosoT, Barrios B, Castañeda C, Cendan A, Shumkov-Nikolov G, Sagaró E. Valor de la determinación del Fenotipo del sistema Pi en la deficiencia de a1- AT. Rev Cubana Pediatr 1986; 58(3):315-21.

Fragoso T, Castañeda C, Barrios B Cendán A, Shumkov-Nikolov G, Sagaró E. La deficiencia de a1-antitripsina como causa de enfermedad hepática en la infancia. Rev Cubana Pediatr 1989; 61(4):563-69.

Lin O, Kef E B. Current treatment strategies for chronic hepatitis B and C. Annul Rev Med 2001;52:29-49.

Mowat AP. Liver disorders in childhood. Oxford Ed.3, 1993, Heinneman-Butterworths.

Ng VL, Balistreri WF. Manifestations of Liver Disease. In: Nelson. Editor. Textbook of Pediatrics, 17th Edition; Philadelphia, PA. 2004; 1308-14

Perlmutter DH. Alfa 1 Antitripsin Deficiency. In: Walker, WA. Editor Pediatric Gasstroenterology Disease, 3erd Ed, Ontario .B.C. Decker Inc; 2000:1114-31.

Stanley CA. Genetic and Metabolic Hepatic Disorders. In: Pediatric Gastrointestinal Disease. Walker A. Ed B.C. Decker Inc., Ontario, 3er. Ed,. 2000, capítulo 60

Strassburg Ch P, Manns M P. Autoantibodies and Autoantigens in Autoimmune Hepatitis. Seminars in Liver Disease 2002; 22(4):339-50.

Triverdi P, Mowat AP. Chronic hepatitis. In: Liver disease in children. Suchy FJ. Ed Mosby Year Book Inc., St. Louis, 1994, capítulo 28.

Hepatitis crónica viral

Bortolotti F, Jara P, Crivellaro C, Hierro L, Cadrobbi P, Frauca E, et al. Outcome of chronic hepatitis B in Caucasian children during a 20-year observation period. J Hepatol 1998;29:184-90

Castañeda C, Fragoso T, Limonta M, Arencibia I, Grá B, Rodríguez N, L-Calleja, C. El tratamiento con Interferon Humano alfa (IFN-Hu-alfa) en niños y adolescentes con hepatitis crónica activa. Arch Arg Ped 1987; 85: 351-59.

Castañeda C, Escobar MP, García E, Borbolla E. Estudio a largo plazo del tratamiento con interferon recombinante alfa 2b en la hepatitis crónica por virus B en niños y adolescentes. GEN 1994; 48: 219-25.

Castañeda C, García E, Grá B, Amoroto M, Soto G, López P. Disminución de la actividad histológica en niños con hepatitis B crónica tratados con interferon alfa 2b. Acta Gastroenter Latinoamer 2002; 32: 35-42.

Chang M-H, Hadzic D, Heller S, Jonas M, Kohn IJ. Acute and chronic hepatitis: Working Group of the Second World Congress

of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J. Pediat. Gastroenerol Nutr 2004: 39, Suppl 2: S584-88.
Chang M-H. Treatment of chronic hepatitis. En: Pediatric Gastrointestinal Disease. Walker AW, Durie P, Ham R, Walker-Smith JA, Watkins JB. Hamilton: Ontario, Decker Inc, 2000: 965-75.
Farci P. Milestones in liver disease. J Hepatol 2002; 36: 582-5.
Heller S. Niños y adolescentes con infección por virus de la hepatitis C. Rev Gastroenterol Mex 2002; Vol. 67 (Supl. 2): 49-51
Herrera JD, Galbán E, Toledo G, Castañeda C. Estudio de transmisión perinatal del virus B de la hepatitis en un hospital ginecoobstétrico de Ciiudad de La Habana 1989;27:49-62.
Hierro ML. Hepatitis crónica por VHB. En: Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica. SEGPHN, Madrid, Ergon, 2004: 269-80.
Jara P. Hepatitis crónica por VHC. En: Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica. SEGPHN, Madrid, Ergon, 2004: 281-90.
Jonas MM. Viral hepatitis. In:: Pediatric Gastrointestinal Disease. Walker AW, Durie P, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB. Hamilton: Ontario, Decker Inc, 2000: 939-64.
Kohn IJ. Hepatitis crónica. En: Enfermedades digestivas en niños. Velasco CA. Cali, Feriva, 2003: 129-58.
Lin O, Kef EB Current treatment strategies for chronic hepatitis B and C. Annual Rev Med. 2001; 52: 29-49.
Lok AS, Heathcote EJ y Hoofnagle JH. Management oh Hepatitis B: 2000- Summary of Workshop. Gastroenterology, 2001;120:1828-53.
Mowat AP. Cirrhosis and its complications. In: Liver Disorders in Childhood. Mowat. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1998: 207-228.
Muñoz L.E. Diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis C. Consenso de hepatitis C. Rev Gastroenterol Mex 2002; 67 (Supl. 2): 29-35.
Nguyen MH, Keefee MB Chronic hepatitis C: Genotipes 4 to 9. Clin. Liv Dis 2005; 9: 411-26.
Poynard T, Yuen M-F, Ratziu V y Lai Cl. Viral hepatitis C. Lancet 2003; 362: 2095- 00.
Saadeh S, Cammell G, Carey WD, Younossi Z, Barnes D, Easley K. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. Hepatology 2001; 33: 196-00.
Trujillo ME, Díaz T, Fragoso T, Sagaró E, Cárdenas M, Marrero R, Borbolla E. Prevalence of anti-HCV in hospitalized children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31 (supp 2): S117.

Hepatitis autoinmune

Camarena MC Hepatitis Autoinmune,. En: Tratamiento en Gastroenterlogía, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Madrid: Ergon, 2004: 291 - 303.
Czaja AJ, Hepatitis autoinmune. En: Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas Sleisenger & Fordtran. Buenos Aires: Ed. Med Panamericana, 6ta. Ed. 2000;1353-373.
Gregorio GV, Portman B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D et al. AutoinmuneHepatitis/ Sclerosing Cholangitis Overlap Syndrome in childhood: A 16 year prospective study. Hepatology 2001; 33(3): 544-53.
Maggiore G, Alvarez F, Bernard O. Autoimmune chronic hepatitis. In: Buts JP and Sokal EM. Management of Digestive and Liver Disorders in infants and children. Amsterdam: Elsevier Sc Publ. 1993; 567 -75.
Montano-Loza AJ, Czaja AJ.: Current therapy for autoinmune hepatitis. Nature Clinical Practice/Gastrhep.2007; 4 (4): 202-14
Trivedi P, Mowat AP. Chronic Hepatitis. In: Liver disease in children. Suchy FJ. St. Louis: Mosby, 1994: 510-22.
Vergagni D, Vergani GM. Hepatitis Autoimmune. In: Walker A, Durie P, Hamilton R, Walker-Smith JA, Watkins JB Pedaitric Gastrointestinal Disease. Ontario: BC Decker. 2000; 1007-14.
Vergagni GM, Vergagni D. Chapitre 18: Hepatitis Autoinmune. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. Liver diseases in children. New York, Cambridge University Press, 3th. Edition, 2007: 447-58.

Enfermedad de Wilson

Brewer GJ Wilson's disease: a clinician's guide to recognition, diagnosis, and management. Dordrecht: Kluwer Acad. Publ., 2001
Castañeda C, Fragoso T. Laparoscopia en la enfermedad de Wilson. Rev Cubana Pediatr 1984; 56: 221-26.
Cox D, Roberts EA. Enfermedad de Wilson. En: Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas.
Sleinsenger y Fordtran. Buenos Aires: Ed. Med. Panamericana, 2000, 6ta ed., tomo II, 2000:1177-86.
De la Vega A , Martínez-Ibáñez M. Enfermedad de Wilson En: Tratamiento en Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición. Madrid: Ergon, 2004: 345-354.
Escobar MP, Quesada M, Gra B, Castañeda C. Wilson's disease in childhood. Evaluation of the diagnosis and treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31(2):S56-7.
Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergagni P, Tanner S, Sternlieb Y et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson's disease. Liver Int 2003; 139-142.
Giannaula RJ. Enfermedad de Wilson. Rev Neur Arg 2002; 27: 72-82.
Ha-Hao D, Hefter H, Stremmel W, Castañeda C, Hernández A, Cox DW et al. His 1069Gln and six novel Wilson disease mutations: analysis of relevance for early diagnosis and phenotype. Eur. J. Human Genet 1998; 1018:1-8.
Martins da Costa C, Baldwin D, Portmann B, Lolin I, Mowat AP And mieli-Vergani G. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson''s disease. Hepatology 1992; 15 , 4: 609 - 615.
Roberts EA, Schilsky MI. A practice guideline on Wilson's disease. Hepatology 2003; 37: 1475-1492.
Sokol RJ. Wilson's disease and Indian chilhood cirrhosis, In: Liver diseases in children. Saint Louis: Mosby, 1994: 747-772.
Roy CC, Silverman A, Alagille D. Inborn errors of metabolism. In: Pediatric Clinical Gastroenterology. Saint Louis: Mosby 4th edition, 1995: 812- 876.
Tanner MS. Wilson's disease. In: Manegement of digestive and liver disorders in infants and children. Amsterdam: Elsevier, 1993: 623-629.

Cirrosis hepática

Kershenovich D. Cirrosis hepática. En:Villalobos JJ, Introducción a la Gastroenterología, México: Méndez Editores , 1996:704-10
Marchesini G, Bianchi G, Rossi B, Brizi M, Melchionda N J. Nutritional treatment with branched-chain amino acids in advanced liver cirrhosis. Gastroenterol 2000; 35(Suppl 12):7-12
Martínez-Valverde A, Sierra C. Cirrosis hepática. Patología de las vías biliares. En: Cruz M. Editor. Tratado de Pediatría. Barcelona: España. S.A, 1994: 1217-27.
Mowat AP. Cirrhosis and its complications. In. Liver Disorders in Childhood. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1998: 207-28.
Ng VL, Balistreri WF. Manifestaciones de las Enfermedades Hepáticas. En. Nelson, Editor. Tratado de Pediatria, 17ta Ed; Philadelphia, PA, 2004; 1308-14.

NIH. Cirrosis del Hígado. NIDDK Home: Nacional Digestive Diseases Information Clearinghouse. Publication No. 02-1134S, abril 2002.

Hipertensión portal

Bambini DA, Superina R, Almond PS, Whitington PF, Alonso E. Experience with the Rex shunt (mesenterico-left portal bypass) in children with extrahepatic portal hypertension. J Pediatr Surg 2000; 35(1): 13-8.

Bayraktar Y, Balcanci F, Kayhan B, et al. Congenital hepatic fibrosis associated with cavernomatous transformation of the portal vein. Hepatogastroenterology 1997; 44(180:1588-94.

Debray D, Lykavieris P, Gauthier F, Dousset B, Sardet A, Munck A, et al. Outcome of cystic fibrosis associated liver cirrhosis: management of portal hypertension. J of Hepatol 1999; 31:77-83.

Ganguly S, Dasgupta J, Das AS, Biswas K, Mazumder DW. Study of portal hypertension in children with special reference to sclerotherapy. Trop. Gastroenterol 1997; 18 (3):119-21.

Mc Cormick PA. Pathophisiology and prognosis of oesophageal varices. Scand J Gastroenterol 1994; 29 Suppl 207: 1-5.

Poddar U, Thapa BR, Puri P, et al. Non cirrotic portal fibrosis in children. Indian J Gastroenterol 2000; 19 (1): 12-3.

Price MR, Sartorelli KH, Karrer FM, Narkewicz MR, Sokol RJ, Lilly JR. Management of esophageal varices in children by endoscopic variceal ligation. J Pediatr Surg 1996;31(8):1056-9.

Shashidar H, Langhans N, Grand RJ. Propranolol in prevention of portal hypertensive hemorrage in children:a pilot study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 29 (1): 12-7.

Singh V, Sinha S K, Nain C K, et al. Budd Chiari syndrome: our experience of 71 patients. J Gastroenterol Hepatol 2000 May; 15 (5): 550-4.

Velasco CA, Méndez A. Hipertensión porta en niños menores de 12 años. GASTRONUP 1999; 1 (1): 13-18.

Trasplante hepático

Díaz Fernández C. Complicaciones del trasplante hepático. En: Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica. SEGPHNP, Madrid: Ergon, 2004:479-93.

Díaz Fernández C, Gámez Arance M, de la Vega Bueno A, Frauca Remacha E. Trasplante hepático pediátrico: indicaciones, técnicas quirúrgicas, complicaciones y tratamiento. An Pediatr (Barc) 2004; 60(1):42-55.

Escobar MP, González R, Samada M, Hernández P, Abdo CA. Cuban experience of the hepatic transplantation in adolescents. Presentation of the first two cases. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31(supp2): S51.

Jara P, Hierro L, Díaz MC. Indicaciones en la edad pediátrica. En: Berenguer Lapuerta J y Parrilla Paricio. Trasplante Hepático. Madrid: Elba , 1999:13-19.

Kelly DA, Mayer D. Liver transplantation. En: Kelly DA. Diseases of the liver and biliary system in children. Kelly DA. 1ed. Oxford:Blackwell Science Ltd, 1999:293-12.

Ryckman FC, Alonso MH, Bucuvalas JC, Balistreri F. Liver transplantation in children. En: Suchy FJ. Liver disease in children. Suchy FJ, Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins, 2001:949-73.

Shapiro RS. Liver transplantation. In: Hepatobiliary Diseases. Okuda K. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2001:599-12.

Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 11ed. Oxford:Blackwell Science Ltd, 2002: 460-65.

Capítulo 122

Vesícula y vías biliares

María del Pilar Escobar Capote

ENFERMEDADES DEL ÁRBOL BILIAR

La vesícula biliar y los conductos biliares son estructuras encargadas de conducir y liberar la bilis en respuesta al alimento, especialmente las grasas.

La vesícula biliar es un saco ubicado debajo del hígado. Esta almacena y concentra la bilis producida por el hígado, la cual llega al intestino delgado a través de los conductos biliares al nivel de la segunda porción del duodeno y regula su excreción por el esfínter de Oddi ubicada en la ampolla de Vater.

Las principales causas de enfermedad obstructiva grave en niños se originan en las vías biliares, como las atresias biliares extrahepáticas (conductos hepatobiliares, conducto hepático común, colédoco, y vesícula biliar) y las colestasis intrahepáticas familiares, produciendo consecuentemente afección del parénquima hepático en edad temprana. Las principales afecciones de las vías biliares en la infancia se mencionan en el cuadro 122.1.

Cuadro 122.1. Principales afecciones de las vías biliares

- Malformaciones congénitas de la vesícula biliar y de los conductos biliares:
  - Agenesia, aplasia e hipoplasia de la vesícula biliar.
  - Atresia de los conductos biliares.
  - Quiste del colédoco.
  - Estrechez y estenosis congénita de los conductos biliares.
- Litiasis vesicular
- Enfermedad de Caroli

Las colestasis intrahepáticas familiares y metabolopatías, por su importancia y extensión serán tratadas más adelante.

Las afecciones de las vías biliares, producto de la obstrucción, producen alteraciones en las cifras de bilirrubina, tanto no conjugada (indirecta) como conjugada (directa).

La ictericia por hiperbilirrubinemia indirecta es un síntoma muy frecuente en neonatos sanos en las primeras 2 semanas de vida; sin embargo, cuando esta ictericia se prolonga mas allá de este tiempo, se recomienda

realizar una determinación de bilirrubina directa. Cuando esta predomina, se producen síntomas colestásicos, motivo más frecuente de consulta en estos pacientes. Este diagnóstico debe realizarse precozmente, porque estas enfermedades pueden deteriorar seriamente el hígado en los primeros meses de edad.

La identificación precoz de una hepatopatía permite también disminuir el riesgo de complicaciones hemorrágicas por deficiencia de vitamina K, y aplicar entonces un tratamiento que puede resolver el proceso o mejorar el pronóstico.

Generalmente, estas patologías dificultan la intervención quirúrgica reparadora en vías biliares por ser muy pequeñas y dañadas.

Una exitosa cirugía reparadora aplicada a las enfermedades de las vías biliares exige profundos conocimientos de su anatomía, porque un error en la cirugía biliar, puede llevar a una complicación fatal. La colestasis es progresiva e irreversible, con daño severo de las funciones y estructuras del hígado.

Colestasis

Es el obstáculo al flujo biliar total o parcial a cualquier nivel entre la célula hepática y la ampolla de Vater, con acumulación en la sangre de los componentes hepáticos. Ocurre una interrupción del flujo biliar con elevación de ácidos biliares y bilirrubina directa, produciendo una serie de alteraciones que se manifiestan clínicamente según el lugar afectado (Fig.122.1).

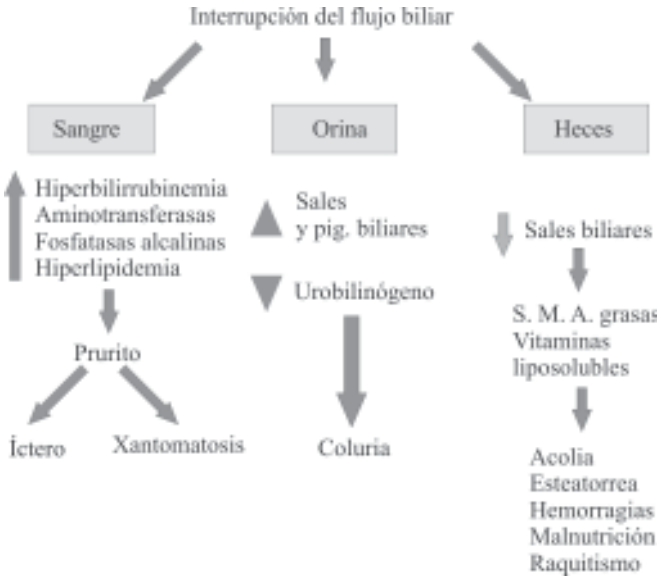


Fig.122.1. Manifestaciones clínicas de las colestasis.

CUADRO CLÍNICO

La elevación en sangre de los niveles de bilirrubinas, predominio de la directa, las fosfatasas alcalinas, las aminotransferasas y los lípidos produce síntomas como prurito, íctero y xantomatosis.

En la orina, la coluria es muy relevante en los procesos obstructivos de las vías biliares extrahepáticas, por la elevación en la excreción de sales biliares y urobilinógenos, así como la presencia de acolia, esteatorrea, hemorragias, malnutrición y raquitismo, se explican por la disminución en la excreción de sales biliares y, como consecuencias, la malabsorción de grasas y de las vitaminas liposolubles A, D, E y K.

Para una buena orientación diagnóstica es necesario tener en cuenta la edad de comienzo de la acolia, la observación de la coloración de las heces durante 10 días consecutivos como mínimo. El peso al nacer es importante, este antecedente de bajo peso y/o prematuridad, suele acompañar estas malformaciones, la hepatomegalia que existe en estas patologías, suele progresar rápidamente propia de un proceso obstructivo, la cirrosis hepática es de aparición precoz.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Los estudios complementarios expresan una disfunción hepática, en particular por trastornos en la excreción de la bilirrubina. Se observa elevación de las transaminasas, bilirrubina conjugada, fosfatasa alcalina y la gammaglutamiltranspeptidasa de 1 a 6 veces los valores normales. La albúmina puede estar disminuida, si existe un daño severo del hígado y/o retención de líquidos en los estadios muy avanzados de la enfermedad. El tiempo de protrombina puede estar prolongado, en estadios iniciales se puede corregir con la administración de vitamina K por vía parenteral. Las cifras de colesterol y lípidos pueden estar normales al inicio, pero a medida que avanza el proceso obstructivo van aumentado, particularmente en aquellos pacientes con los síndromes de hipoplasia ductular biliar. En el cuadro 122.2 se exponen los principales exámenes complementarios que hay que realizar en esta enfermedad.

Cuadro 122.2. Principales exámenes de laboratorio de la colestasis

• Hemograma con diferencial	• Colesterol y triglicéridos
• Aminotransferasas	• Fostafatasa alcalina
• Bilirrubina	• Lipoproteína X
• Ganmaglutamiltrans-peptidasa.	
• 5'nucleotidasa	
• Leucinaminopeptidasa.	

ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS

El ultrasonido abdominal es un proceder inocuo, de elección y de fácil realización, permite determinar precozmente la presencia de la vesícula biliar, la dilatación de las vías biliares y el estado del parénquima hepático o no.

La colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE). Estudio contrastado de las vías biliares y pancreáticas, confirmaría el diagnóstico en enfermedades específicas.

La colangiografía percutánea es utilizada cuando la obstrucción de la vía biliar no permite el paso del contraste en sentido retrógrado.

La gammagrafía de vías biliares, refleja la excreción de la bilis por una vía permeable al intestino delgado y la presencia de vesícula o no.

La resonancia magnética (RMN) y la tomografía axial computarizada (TAC), pueden ser de gran utilidad para el diagnóstico de tumoraciones como causa de compresión extrínseca de la vía biliar.

Laparoscopia con biopsia hepática. En el estudio laparoscópico se observa un hígado aumentado de tamaño, de color verde y esplenomegalia. Se puede comprobar las características de la vesícula.

En el estudio histológico se pueden encontrar las vías biliares muy finas e hipoplásicas con retención de bilis. En otros casos, la dilatación de los conductos puede estar dada por la obstrucción de las vías biliares, como en el quiste del colédoco o en la enfermedad de Caroli. Los hepatocitos pueden mostrar diferentes grados de transformación a células gigantes multinucleadas como en la atresia de vías biliares. La hepatonecrosis con eosinofilia y fibrosis se determina con la coloración de hematoxilina y eosina con ligero infiltrado de linfocito y polimorfonucleares, coloración positiva al hierro con retención al nivel de hepatocitos y células de Kupffer. El infiltrado celular irrumpe en el espacio porta, con proliferación ductular biliar e incremento de la fibrosis.

Atresia biliar extrahepática

Es la causa más frecuente de ictericia neonatal obstructiva extrahepática y la causa más frecuente de trasplante hepático pediátrico de forma aislada. Ocurre en 1 de cada 8 000 nacidos vivos. No es hereditaria y se desconoce su causa. Aparece en las primeras 4 semanas de vida ictericia progresiva y acolia. La hepatomegalia es de aparición precoz y su consistencia aumentada. La esplenomegalia es progresiva a partir del mes de edad por la hipertensión portal. La cirrosis biliar secundaria es la evolución de este cuadro y el paciente no tratado puede fallecer entre los 6 meses y los 3 años de edad.

Recientemente se han identificado 2 fenotipos clínicos:

- Aislada. Supone del 70 al 80 % de los casos. La ictericia y la acolia aparecen durante las primeras 2 semanas de vida, sin otras anomalías asociadas.
- Asociada a otras alteraciones extrahepáticas. Poliesplenia, anomalías de la vena porta, malrotación, situs inversus y cardiopatía congénita. Representa del 15 al 30 % de los casos.

ETIOPATOGENIA

La atresia de la vía biliar es un obstáculo para que la bilis llegue al intestino ocasionando graves problemas hepáticos; la atresia es un proceso inflamatorio progresivo, que empieza casi inmediatamente después del nacimiento y que afecta la vía biliar extrahepática, estrechándola o desapareciéndola, de forma tal que impide que la bilis, importante factor de digestión para los lípidos, pueda llegar al duodeno causando un enorme deterioro de las células hepáticas hasta producir cirrosis.

CUADRO CLÍNICO

Generalmente, se trata de un niño de buen peso al nacer. La ictericia: a partir de las 2 semanas de vida no debe considerarse fisiológica, presenta hipocolia o acolia, en algunos casos, las deposiciones son acólicas desde el nacimiento y la coluria, por lo general, se observará en las siguientes semanas. Es fundamental en todo niño a partir de los 15 días de nacido, controlar por su médico de atención primaria, no solo el color de las heces sino la persistencia de acolia, que nos obliga a orientar el diagnóstico de una colestasis extrahepática de causa quirúrgica.

En el examen físico, el hallazgo de hepatomegalia en la exploración abdominal, constituye el signo más constante y precoz; con consistencia dura y firme. La esplenomegalia, en la forma aislada se aprecia en los casos con una evolución más larga. Otras malformaciones como situs inversus, cardiopatías, anomalías del aparato gastrointestinal, pueden estar presentes.

En aquellos niños en los que el diagnóstico se ha retrasado, o en los que la cirugía no ha conseguido restablecer el flujo biliar, hay una marcada progresión de la disfunción hepática con el desarrollo de una cirrosis biliar secundaria. Clínicamente, los pacientes presentan un estancamiento pondoestatural derivado de la malabsorción e íctero con tinte verdínico. Ocasionalmente, puede aparecer prurito, a veces refractario al tratamiento médico convencional, como otro signo de colestasis.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

La hiperbilirrubinemia es a expensas de la bilirrubina directa con cifras elevadas mayor a los 2 mg/dl y la presencia de bilirrubina en orina.

Las aminotransferasas están aumentadas (alanino aminotransferasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]), este ascenso puede ser inicialmente muy ligero. La gammaglutamil transpeptidasa (GGT) se eleva de forma muy marcada desde el inicio del cuadro, 3 veces por encima de su valor normal de referencia. Los niveles de fosfatasa alcalina se elevan considerablemente, así como los ácidos biliares. Si hay alteración de las pruebas de coagulación se debe a una malabsorción de vitamina K, que se resuelve con la administración parenteral de esta. El aumento de la alfafetoproteína aparece en el cuadro colestásico.

A medida que avanza el cuadro obstructivo hay un aumento progresivo de la bilirrubina directa, de las enzimas ALAT-ASAT y de la GGT, con deterioro de la capacidad de síntesis hepática expresada por hipoalbuminemia y disminución de los factores de la coagulación. La hipertensión portal puede provocar una trombocitopenia secundaria al hiperesplenismo. Se presenta una deficiencia de vitaminas liposolubles por trastornos en la excreción de la bilis.

La ultrasonografía es de gran utilidad, pues permite diferenciar la atresia de vías biliares de otras causas de colestasis, como quiste de colédoco y litiasis. Se puede evaluar la ausencia o hipoplasia de la vesícula biliar y la falta de contractilidad de esta. La exploración debe efectuarse tras un período de ayuno. Se puede visualizar el signo de la cuerda triangular: cono de fibrosis en forma tubular o de triángulo, con aumento de ecogenicidad al nivel del porta-hepatis. Este signo tiene una sensibilidad del 85 % y una especificidad del 100 %. Cuando utilizamos la ecografía Doppler podemos evaluar signos de hipertensión portal, malformaciones vasculares, entre otras.

La gammagrafía hepatobiliar (ácido diisopropil iminodiacético, marcado con tecnecio-99). Se realiza tras administrar fenobarbital por un período de 3 a 5 días (5 mg/kg/día) para maximizar la excreción biliar. La visualización del radioisótopo marcado en el intestino a las 24h de iniciada la prueba confirma la presencia de conductos biliares y excluye la existencia de atresia de vías biliares. La ausencia de excreción no necesariamente confirma la presencia de este proceso, como puede ocurrir en el caso de una hepatitis neonatal. La sensibilidad de esta prueba es aproximadamente del 82 %, con una especificidad del 91 %. Los casos de falsos negativos pueden deberse a diversos motivos, por lo general de tipo técnico.

La biopsia hepática es la investigación más importante para el diagnóstico definitivo en 97 al 98 % de los casos, demuestra neoformación o proliferación de conductos biliares, signos de colestasis por obstrucción biliar, fibrosis portal moderada a intensa del hígado en diferentes grados, con algunos focos de necrosis en el parénquima y transformación gigantocelular de los hepatocitos.

La colangiografía de varios tipos: intraoperatoria, transhepática, percutánea, colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) o colangiorresonancia. Todas ellas permiten la visualización del árbol biliar y de la vía biliar extrahepática. Puede ser determinante para el diagnóstico, cuando los hallazgos histológicos no son característicos.

DIAGNÓSTICO

La presencia de acolia es el elemento más importante, el íctero y la hepatomegalia la acompañan. Las transaminasas están elevadas moderadamente, muy elevadas las bilirrubinas a expensas de la directa y la gammaglutamiltranspeptidasas (GGT). La ausencia de vesícula por ultrasonido es frecuente, pero su presencia no excluye el diagnóstico. La gammagrafía hepatobiliar con la administración de fenobarbital 72h antes, no muestra excreción de bilis en intestino delgado. La biopsia hepática presenta lesiones del tejido hepático casi patognomónicas descritas anteriormente. La laparotomía con colangiografía sería el diagnóstico definitivo que permite visualizar el daño añadido por la fibrosis. La vía biliar extrahepática está constituida por un cordón fibroso.

TRATAMIENTO

El tratamiento médico es el del paciente con enfermedad colestásica crónica y dependerá del grado y de la disfunción consecuente. Si no se consigue mediante corrección quirúrgica, el restablecimiento del flujo biliar, el tratamiento médico paliativo deberá afrontar los siguientes problemas: evitar el desarrollo de un estado de malnutrición, tratar las complicaciones como la hiperlipemia, el prurito, la hipertensión portal y las complicaciones secundarias a la cirugía, especialmente los episodios de colangitis.

La atresia de la vía biliar era una condición fatal hasta antes del trabajo pionero del profesor Morio Kasai en el Hospital Universitario de Tohuku en Sendai, Japón, entre 1950 y 1960 para desarrollar la operación que lleva su nombre, en un intento por permitir a pequeños canalículos biliares intrahepáticos el paso de bilis al intestino, técnica que fue posteriormente modificada por el profesor Keijiro Suruga en el Hospital de la Universidad de Juntendo en Tokio, a finales de los años 60.

La técnica quirúrgica consiste en la disección de la vía biliar intrahepática si está permeable, seccionando la porción estenosada y se anastomosa a un asa yeyunal según la técnica quirúrgica Y de Roux (portoenteroanastomosis) permitiendo así el flujo directo de la bilis al duodeno. La afectación al hígado (fibrosis y daño del parénquima) suele ser irreversible y persiste a pesar de

la derivación. Si la enfermedad es diagnosticada precozmente, antes del tercer mes, la cirugía pudiera constituir una solución paliativa.

PRONÓSTICO

El pronóstico es mejorado con la cirugía, pero en aquel paciente donde el diagnóstico demoró más allá del tercer trimestre de edad se hace más sombrío. Los resultados globales son: el 25 % no mejora y progresan a la cirrosis; 25 % restablecen el flujo parcialmente, manteniendo el íctero, y la cirrosis aparece más lentamente; y el 50 % restante permanece anictérico y con una supervivencia prolongada desde 7 a 20 años, pero, mantienen una hepatopatía que los lleva progresivamente a la hipertensión portal. Al final, todos los pacientes precisan de transplante hepático como única solución.

Quistes del colédoco

Los quistes del colédoco (QC) son dilataciones de todo o parte del sistema biliar extrahepático. Estas dilataciones pueden complicarse produciendo una obstrucción biliar progresiva llevando al paciente a una cirrosis biliar, una colangitis o a un colangiocarcinoma. Pueden ser segmentarios o difusos. Alrededor del 75 % aparecen en la infancia. Se han descrito 4 variantes con diferentes consecuencias clinicopatológicas:

- Dilataciones quísticas o fusiformes del conducto biliar por debajo de la bifurcación.
- Divertículo pediculado en la pared lateral del conducto biliar común.
- Colecistocele, herniación de la porción terminal del conducto biliar común del duodeno con la formación de un pequeño quiste. Puede producir pancreatitis por compresión del conducto pancreático.
- Quistes comunicantes o dilataciones fusiformes en conductos intrahepáticos y extrahepáticos, estos últimos son los más frecuentes (Fig. 122.2).

ETIOPATOGENIA

Es desconocida. Se reporta una incidencia de 1/13 000 nacidos vivos en Japón y 1/200 000 en Europa. El 80 % aproximadamente ocurre en las niñas. No existe una incidencia familiar. Se ha sugerido que el daño del conducto biliar se puede iniciar a partir del paso del jugo pancreático durante el proceso de unión antes de su llegada al esfínter de Oddi facilitado por el reflujo de las enzimas pancreáticas. Esto puede producir secundariamente una dilatación por inflamación y debilidad de la pared. Esto se sugiere por el hallazgo, en ocasiones, de enzimas pancreáticas en los quistes. Yamauchi reporta en un estudio de casi 1 600 colangiogramas endoscópicos, la presencia de un conducto común en 18 de 24 pacientes con quiste del colédoco. Otros proponen como mecanismos causales la debilidad congénita de la pared muscular, inflamación congénita u obstrucción valvular al nivel de la ampolla de Vater o la excesiva proliferación de las células epiteliales en el colédoco primitivo, dejando una dilatación biliar cuando ocurre la canalización definitiva.

CUADRO CLÍNICO

El 25 % comienza en el primer año de vida. El resto puede ser diagnosticado antes de los 10 años de edad, lo cual con el tiempo pudiera desarrollar una cirrosis biliar. El íctero, que en un inicio puede ser intermitente, con el tiempo se hace persistente y se presenta en el 60 al 90 % de los casos.

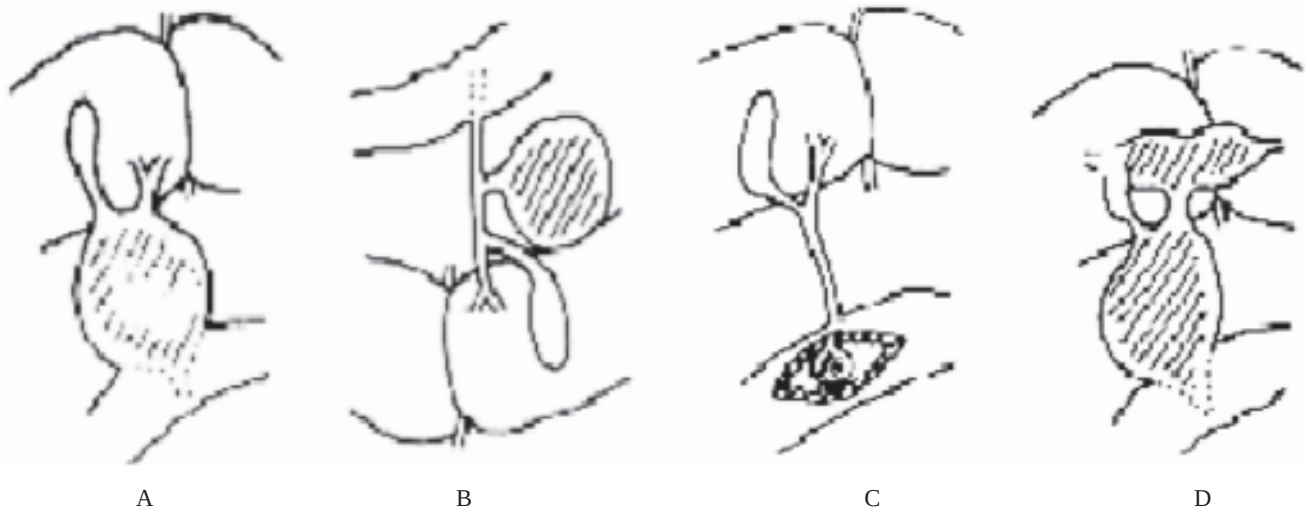


Fig. 122.2. Variantes de quistes del colédoco. A. Dilatación quística: Diámetro 3-6 cm; 300-500 mL bilis; obstrucción parcial o total; vesícula normal. B. Div. Pediculado: Dilatación lateral, pediculado, intraduodenal o extraduodenal. C. Colecistocele: Intraduodenal, fácil confusión; coinciden conductos Wirsung-colédoco. D. Quiste comunicante: Intrahepático y extrahepático, múltiples, todo el árbol biliar.

La triada clásica sugestiva de quiste del colédoco es:

- Íctero obstructivo intermitente.
- Masa abdominal palpable.
- Dolor en hipocondrio derecho.

Se acompaña también por la presencia de prurito, que se incrementa proporcionalmente a la intensidad de la obstrucción. Al ocurrir un remanso de la bilis aparecen los signos de colangitis aguda por infección secundaria, fiebre, intensificación del íctero, dolor en hipocondrio derecho y leucocitosis en el hemograma. Los signos de insuficiencia hepática se presentan cuando el proceso obstructivo daña la célula hepática con afectación de la función hepática.

DIAGNÓSTICO

- El ultrasonido es la investigación más útil para el diagnóstico del quiste del colédoco, donde se comprueba una dilatación quística del conducto biliar común sin dilatación de la vesícula biliar, incluso la dilatación de las vías biliares intrahepáticas pueden ser apreciadas. Se puede observar un desplazamiento de las estructuras vecinas como el duodeno y la vena porta.
- Tomografía computarizada. Puede ser útil cuando el QC se acompaña de pancreatitis y precisar detalles de otras estructuras que pueden estar alteradas.
- La gammagrafía de vías biliares con isótopos radioactivos como el ácido metilbromo-iminodiacético, es utilizada para precisar si el quiste diagnosticado se encuentra precisamente en la vía biliar.
- La biopsia hepática, la CPRE y la colangiografía transhepática, no son necesarias para el diagnóstico de esta entidad, teniendo en cuenta también la posibilidad de daño en la vía biliar o la posible complicación con una pancreatitis.
- La inspección de la ampolla de Vater por la endoscopia del aparato digestivo superior es útil en el quiste tipo 3, para definir el colecistocele.
- El diagnóstico es confirmado por la laparotomía, en la cual debe realizarse una colangiografía transoperatoria a través de la vesícula biliar para definir otras anormalidades del sistema biliar.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del quiste del colédoco son el resultado de una obstrucción severa y progresiva de las vías biliares. La colangitis ascendente recurrente es la más frecuente, como consecuencia de la infección secundaria de la vía biliar. Otras complicaciones son: la cirrosis biliar, la peritonitis biliar por perforación del quiste, la pancreatitis, trombosis de la vena porta, el absceso hepático, la formación de litiasis por estasis y el carcinoma de la vesícula.

TRATAMIENTO

Médico. El tratamiento sintomático es necesario e importante para mantener al paciente en condiciones óptimas para la intervención quirúrgica. La corrección de los trastornos ocasionados por el daño hepático, con la administración de vitamina K cuando existe prolongación del tiempo de protrombina; además, la administración de las vitamina liposolubles por la colestasis. Para el prurito intenso producido por la retención de bilirrubina conjugada, el uso de colestiramina es aconsejable a la dosis de 4 a 8 g/día.

Quirúrgico: La colecistectomía con hepatoyeyunostomía o portoyeyunostomía por Y de Roux son las técnicas actualmente utilizadas (técnica de Kasai).

Enfermedad de Caroli (dilatación de las vías biliares intrahepáticas)

Es una patología muy rara, caracterizada por una dilatación no obstructiva de las vías biliares intrahepáticas. Las dilataciones pueden ser saculares o cilíndricas. Esta condición predispone a la colangitis recurrente, abscesos hepáticos, litiasis intraductal, y sepsis fatales. El 7 % puede evolucionar al carcinoma. El parénquima hepático es normal. Aunque puede aparecer inflamación y fibrosis alrededor de las zonas dilatadas como consecuencia de la infección. Esta enfermedad puede ser aislada o acompañarse de fibrosis hepática congénita, quistes del colédoco y malformaciones renales.

CUADRO CLÍNICO

El dolor abdominal se presenta por la dilatación de las vías biliares, el íctero puede iniciar el cuadro clínico y la fiebre secundaria al daño de los conductos y la retención de bilis, que puede evolucionar a la colangitis.

DIAGNÓSTICO

La ultrasonografía y la tomografía axial computarizada (TAC) son muy útiles para el diagnóstico, se logran visualizar múltiples formaciones quísticas en el hígado. Es típico el hallazgo de ramas de la porta rodeadas por conductos biliares dilatados.

En la gammagrafÍa hepática con isótopos radioactivos, se observan áreas "frías" en etapas tempranas de la excreción hepatobiliar con retención y concentración del contraste en los conductos dilatados.

La colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) estará indicada solamente en aquellos casos que se sospeche litiasis biliar por la presencia de colangitis.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste fundamentalmente en el uso de antibióticos para controlar o prevenir la colangitis secundaria ascendente, aislada o recurrente, que agravarán la disfunción hepática ya existente. Se recomiendan

antibióticos con eliminación preferente por vía biliar como la amoxicilina más ácido clavulánico, siendo igualmente una buena opción en espera del antibiograma, la combinación de un aminoglucósido con una cefalosporina de tercera generación como la ceftriaxona a la dosis de 50 a 70 mg/kg/día en 2 dosis y la amikacina a 10 mg/kg/día han demostrado buenos resultados.

La falta de respuesta al tratamiento o un tratamiento inadecuado, puede conducir a una situación de colangitis crónica con deterioro rápido y progresivo de la función hepática. La existencia de un lago biliar infectado, puede requerir antibióticos por vía parenteral de forma prolongada; otra posible complicación es la formación de un absceso, tributario de drenaje quirúrgico. Ambas situaciones se identificarán mediante estudios ecográficos.

La cirugía solo está indicada en casos de obstrucción por litiasis biliar, ya que no existe obstrucción mecánica de los conductos. El trasplante hepático debe ser considerado en el caso de que la función hepática esté muy afectada.

Litiasis de la vesícula biliar

En los niños, los cálculos biliares se encuentran principalmente en la vesícula biliar; son raros en el cístico o en el colédoco.

Los cálculos biliares son muy infrecuentes en la etapa prepuberal. En su mayoría, suelen ser asintomáticos y el diagnóstico se produce por un hallazgo ultrasonográfico o radiográfico.

La verdadera incidencia es desconocida por las razones anteriores, y solo son reportados aquellos casos que presentan complicaciones. La relación entre niñas y varones es similar y la edad más frecuente de presentación es la edad escolar, entre los 6 y 13 años.

CAUSA

La causa es desconocida en más de la mitad de los casos. En relación con la edad de aparición en los menores de 1 año son idiopáticas. A partir de la segunda infancia, las enfermedades hepatobiliares son la principal causa de litiasis biliar.

Se han reportado asociación con ciertas enfermedades que predisponen a la litiasis vesicular, así como factores étnicos, genéticos y familiares. Las enfermedades que predisponen a la litiasis vesicular: la anemia hemolítica crónica, la enfermedad de Byler, fibrosis quística, las malformaciones congénitas del colédoco, los trastornos en el ciclo enterohepático de sales biliares (enfermedad de Crohn del íleon terminal), las resecciones intestinales amplias, la obesidad y el aporte excesivo de calcio.

CUADRO CLÍNICO

En la mayoría de los pacientes, principalmente en los niños, la litiasis vesicular puede cursar por la vida y llegar a la edad adulta de forma asintomática. Sus manifestaciones clínicas están dadas por posibles complicaciones, ya sean ligeras o severas. El dolor abdominal al nivel del hipocondrio derecho puede ser difuso e insidioso, como un malestar, pero puede acompañarse de vómitos, fiebre y acentuarse dando lugar al cólico biliar convirtiéndose en un cuadro de abdomen agudo. La aparición de íctero de forma brusca como única expresión es frecuente. La sepsis, aunque rara, puede también ser una forma de expresión.

DIAGNÓSTICO

En los pacientes asintomáticos, el diagnóstico puede ser un hallazgo por ultrasonido abdominal. Cuando el cuadro clínico antes descrito se hace evidente, podemos encontrar niveles altos de bilirrubina conjugada, al igual que las transaminasas y los leucocitos en los exámenes complementarios de laboratorio.

Si los cálculos son radiopacos, pueden visualizarse al nivel del hipocondrio derecho en una radiografía simple de abdomen. La colecistografía oral puede ser de gran utilidad, cuando la colangiografía retrógrada endoscópica no puede realizarse.

TRATAMIENTO

La conducta en el niño con litiasis vesicular no está bien determinada, pues existen diferentes criterios ante la cirugía como posible solución. La mayoría de los autores recomiendan una conducta expectante en aquellos pacientes donde el cálculo es un hallazgo casual y, por lo tanto, no presentan síntomas. No es recomendada la cirugía en niños asintomáticos menores de 4 años de edad.

En los niños sintomáticos hay 2 posibilidades de indicación quirúrgica:

- Sintomatología definida de colecistitis por litiasis, donde las manifestaciones clínicas como el dolor intenso en hipocondrio derecho, la fiebre y en ocasiones el íctero son producidos por la obstrucción de las vías biliares.
- Niño mayor de 4 a 5 años de edad con síntomas menos intensos, con dolor abdominal crónico por litiasis. La colecistectomía laparoscópica es la elección y la colangiografía transoperatoria debe realizarse para descartar litiasis del colédoco.

Se prefiere hoy día utilizar el ácido ursodesoxicólico (AUDC) y no el usado inicialmente, el ácido quenodesoxicolico (AQDC) dado que este último, producía diarrea (40 %), dislipemia (15 %) y hepatotoxicidad (8 %). El AUDC es un ácido biliar inocuo, terciario (beta epímero del quenodesoxicólico por acción bacteriana

intestinal) constituye entre el 2 y el 4 % del total del "pull" de ácidos biliares endógenos, y su mecanismo de acción para disolver cálculos es variado: inhibición de la síntesis hepática de colesterol, desaturar la bilis de colesterol a través de una "fase cristalina" y no micelar como el AQDC, lo que hace "arrastrar" al colesterol biliar en dichos cristales (sin inhibir a los ácidos biliares endógenos). La dosis usualmente utilizada con el AUDC son entre 15 y 20 mg/kg/peso corporal/día, durante 6 meses; si no hay disolución en 2 años esta terapéutica se debe suspender definitivamente. Se recomienda ser muy estrictos con los criterios de admisión para iniciar un tratamiento de disolución oral, es decir, solo en casos de barro biliar y cálculos radiolúcidos (no calcificados), vesícula funcionante y lo ideal es que los cálculos no superen los 10 mm de diámetro (dado que la capacidad disolutiva es de 1 mm mensual) y que floten en el interior de la vesícula. En cálculos pequeños (menor de 5 mm) la eficacia de disolución puede alcanzar hasta 60 %.

La litotricia es otro método utilizado, pero no recomendado en pediatría. Solo se indicará cuando esté contraindicada la colecistectomía y se trata de un cálculo único y radiotransparente.

COMPLICACIONES

La litiasis biliar puede complicarse con infección, migración del cálculo al colédoco, obstrucción total o parcial del flujo biliar e impactación en el cístico y el esfínter de Oddi, produciendo pancreatitis. La perforación es una complicación infrecuente.

Colangitis

La colangitis es la complicación más frecuente en las enfermedades del árbol biliar. Consiste en un proceso inflamatorio que afecta las vías biliares. Es habitualmente producido por bacterias, que se acumulan en la vía biliar dando lugar al sobrecrecimiento bacteriano por encima de la obstrucción. Este sobrecrecimiento de bacterias incrementa la presión en el sistema biliar dando lugar a un severo cuadro de colangitis supurativa. Las bacterias pueden ascender también por el árbol biliar, y entrar por la vía de la vena porta hacia los linfáticos periductulares.

CAUSAS EN LA INFANCIA

La obstrucción puede ser como resultado de una litiasis, parásitos, neoplasias, que interrumpen la luz del conducto, una estenosis primaria por malformaciones congénitas de las vías biliares, secundaria a cirugía, por la presencia de un quiste del colédoco y la compresión por un carcinoma en la ampolla de Vater (Cuadro 122.3).

Cuadro 122.3. Causas de colangitis en la infancia

Causas intrínsecas	Causas extrínsecas
De la luz	
• Litiasis	• Quiste del colédoco
• Parásitos	• Carcinoma de la ampolla de Vater
• Neoplasias	
De la pared	
• Estenosis primaria	
• Malformaciones congénitas	
• Posquirúrgicas	

CUADRO CLÍNICO

En la colangitis aguda, particularmente si es severa, la forma supurativa, la llamada clásica tríada de Charcot de fiebre intermitente con escalofríos, íctero y dolor abdominal son seguidos por hipotensión y aturdimiento. En otros pacientes, el cuadro es menos severo y con el tratamiento, puede eliminarse el íctero.

TRATAMIENTO

El paciente debe ser hospitalizado. El uso de antibióticos activos contra microorganismos entéricos es obligatorio. Están indicados los que actúan contra los gérmenes gramnegativos y que se eliminan por la vía biliar como son: la amoxicilina con ácido clavulánico, que es igualmente una buena opción en espera del antibiograma, la combinación de un aminoglucósido con una cefalosporina de tercera generación: Amikacina, dosis: 10 mg/kg/día y ceftriaxona, dosis: 50 a 70 mg/kg/día en 2 dosis, teniendo en cuenta que pudiera, por el primero, desencadenarse una insuficiencia renal, por lo que debe utilizarse con cautela. La piperacilina en las infecciones graves controla la sepsis biliar en la mayoría de los pacientes, dosis: 100 a 200 mg/kg/día, cada 6 a 8h, hasta 300 mg/kg en infecciones severas. El tratamiento antibiótico resuelve la infección biliar en más del 90 % de los casos, permitiendo efectuar el diagnóstico preoperatorio del origen de la obstrucción. Si no hay mejoría clínica después de 48 a 72h de iniciado el tratamiento antibiótico, es posible que el germen responsable sea resistente, en cuyo caso debe ensayarse un betalactámico como el imipenem, pero generalmente esta situación indica que la vía biliar debe descomprimirse con urgencia. Los casos ligeros, no supurativos, suelen mejorar con las medidas tradicionales (conservadoras), incluyendo los antibióticos. Investigaciones y la descompresión de las vías biliares es obligatorio en todos los pacientes incluso la CPRE, la colangiografía transhepática o cirugía.

Dependiendo del estado clínico y de la disponibilidad de técnicas de radiología intervencionista, el drenaje urgente del colédoco puede conseguirse mediante abordaje quirúrgico o endoscópico con papilotomía y extracción de cálculos.

Una vez demostrada la presencia de litiasis coledocal, debe programarse cuanto antes la intervención electiva. En el acto quirúrgico, se practican una colecistectomía, que puede hacerse por vía laparoscópica junto con colangiografía transoperatoria y extracción transcística de los cálculos coledocianos, de modo que cada vez se practica menos la colecistectomía abierta con apertura del colédoco e inserción de un tubo en T (drenaje de Kher). Los eventuales cálculos retenidos en colédoco tras la cirugía pueden extraerse casi siempre mediante esfinterotomía endoscópica El tratamiento quirúrgico de la colangitis supurativa es idéntico al de la coledocolitiasis simple, con la salvedad del hecho que, en muchos casos, el estado general del paciente es crítico y no se puede remontar si no se drena urgentemente la vía biliar con una de las técnicas de radiología intervencionista mencionadas o, en su ausencia, cirugía con coledocotomía y drenaje del pus mediante un tubo en T.

Los ataques de colangitis pueden ser limitados o sostenidos; una vez efectuado el diagnóstico, debe suponerse que la vía biliar está obstruida y actuar con presteza para tratar la causa. Las crisis de colangitis suelen ceder de modo espontáneo, o al poco tiempo de iniciar tratamiento antibiótico, pero en algunos casos, el proceso infeccioso evoluciona de modo progresivo. En la colangitis supurativa, a los datos clínicos de obstrucción biliar se añaden signos de sepsis con hemocultivos positivos, y debe tratarse como una urgencia quirúrgica. Los pacientes con colangitis corren gran riesgo de desarrollar una insuficiencia renal aguda. En una obstrucción no tratada, la evolución ulterior de la colangitis supurativa es la formación de abscesos hepáticos múltiples, con afección progresiva del estado general y muerte.

Bibliografía

Enfermedades del árbol biliar

Alagille D, Odievre M. Cholestasis in the newborn and infant. Liver and biliary tract disease in children. Boston: John Wiley & Sons; 1979; 68-93.

Altman RP, Lilly JR, Greenfeld J et al. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia. Twenty-five years of experience from two centers. Ann Surg 1997; 226:348-355.

Camillus L, Witzleben MD, Piccoli DA. Extrahepatic bile ducts. En: Walker-Smith JA, Hamilton JR, Allan-Walker WA, editors. Pediatric Gastrointestinal Disease, 3rd ed. Montreal: BC Decker, 2000; 915-27.

Cauduro SM. Atresia biliar extra-hepática: métodos diagnósticos. Artículo de Revisión. Journal Pediatr 2003; 79(2):107-14.

Davenport M, Kerkar N, Mieli-Vergani G et al. Biliary atresia: the King´s College Hospital experience (1974-1995). J Pediatr Surg 1997 32: 479-85.

Donat E, Polo B, Ribes-Koninckx C. Biliary atresia An Pediatr 2003; 58:168-73

Hofmann AF. Cholestatic liver disease: pathophysiology and therapeutic options. Liver 2002;22(Suppl 2):14-9.

Kasai M. Treatment of biliary atresia with special reference to hepatic porto enterostomy and its modifications. Prog Pediatr Surg 1974; 6:5-52.

Lin JN, Wang KL, Chuang JH. The efficacy of Kasai operation for biliary atresia: A single institutional experience. J Pediatr Surg 1992;20:704-6.

Mowat AP. Extrahepatic biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts presenting in infancy. In: Liver Disorders in Childhood. 3rd ed. London; 1998; 79-96.

Otte JB, Ville de Goyet J, Reding R et al. Sequential treatment of biliary atresia with Kasai portoenterostomy and liver transplantation: a review. Hepatology 1994, 20: 41S-48S.

Schneider BL. Genetic cholestasis syndromes. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 28: 124-31.

Shaffer EA. The Biliary Tree. In: Thomson ABR, Shaffer EA, editors. First Principles of Gastroenterology. Ed Canadian Association of Gastroenterology, Astra Pharma Inc. Ontario, 1992; 372-78.

Whitington PF. Chronic Cholestasis of infancy. Pediatr Clin North Am 1996;43:1-27.

Capítulo 123

Páncreas

Eduardo Sagaró González

PANCREATOPATÍAS DE LA INFANCIA*

Recuento anatomofisiológico

Al nacimiento, el páncreas no está completamente desarrollado. Es a la edad de 2 años que alcanza su madurez como glándula. El páncreas exocrino maduro tiene como unidad anatomo-funcional al acini, formado por las células acinares dispuestas en semicírculo alrededor de la luz y las células centroacinares y ductulares recubriendo a esta y formando el sistema de dúctulos.

Las células acinares sintetizan y secretan proteínas. Las otras células, respondiendo a la estimulación con secretina producen abundante secreción rica en bicarbonato.

La composición de la secreción pancreática es en su gran mayoría enzimas. Pueden presentarse en pequeñas cantidades glicoproteínas e inmunoglobulina A. Dentro de las principales enzimas en el jugo pancreático mencionaremos la alfa-amilasa, lipasa, fosfolipasa,

* No incluye a la fibrosis quística.

ribonucleasa, desoxiribonucleasa y los precursores inactivos de varias enzimas proteolíticas (zimógenos). Estos zimógenos son secretados en el duodeno y posteriormente activados.

El tripsinógeno (I y II) se activa por la enteroquinasa, una peptidasa presente en la mucosa duodenoyeyunal, y se convierte en tripsina activa a su vez, a la procarboxipeptidasa A y B, quimotripsina y elastasa.

El páncreas adulto secreta aproximadamente 1 500 mL de jugo pancreático al día. Los principales iones son: sodio, potasio, cloruro y bicarbonato.

La composición del producto final es una mezcla de las distintas secreciones de las células acinares y ductulares.

Los nervios vago y esplácnicos juegan un importante papel en la regulación de las fases cefálica y gástrica de la secreción pancreática.

La regulación hormonal, a través de la estimulación con pancreozimina-colecistoquinina (CCK) produce una escasa cantidad de jugo pancreático viscoso y con alta concentración de enzimas. En respuesta a la estimulación con secretina, la secreción aumenta grandemente, el jugo es claro y poco viscoso, contiene pequeñas cantidades de enzimas y grandes cantidades de bicarbonato.

Afecciones pancreáticas en la infancia

Los niños padecen de enfermedades que se observan en esta etapa de la vida y de las propias de los adultos. A excepción de la fibrosis quística (FQ), una enfermedad autosómica recesiva, las pancreatopatías de la infancia son poco frecuentes. La pancreatitis nutricional es endémica en algunos países del cinturón trópico-subtropical del mundo.

El páncreas exocrino es esencial para la digestión y absorción de nutrientes. Los trastornos del páncreas se manifiestan a través de dolor secundario a la inflamación o por malabsorción por el malfuncionamiento del órgano

El espectro de las pancreatopatías de la infancia se clasifica de acuerdo con la siguiente forma:

- Errores innatos:
  - Fibrosis quística
  - Deficiencias congénitas de la secreción: síndrome de Shwachman-Diamond, deficiencias enzimáticas aisladas (lipasa, enteroquinasa).
  - Pancreatitis hereditaria.
- Anormalidades anatómicas congénitas:
  - Anomalías de formación: páncreas anular, páncreas divisum, hipoplasia y agenesia pancreática.
  - Anomalías de situación: páncreas heterotópico.
- Pancreatitis: traumática, viral, metabólica, autoinmune, por drogas, colágena, nutricional, parasitaria e idiopática.
- Neoplasias y quistes.
- Insuficiencia pancreática secundaria a otros trastornos: enfermedad celíaca, síndrome de Alagille.

Valoración diagnóstica de las enfermedades pancreáticas

El páncreas es un órgano retroperitoneal, que por su posición, el examen físico brinda pocos datos. Los pacientes con lesión aguda del páncreas presentan dolor epigástrico intenso, irradiado a la espalda, que se alivia en decúbito prono y empeora con la ingestión de alimentos y se acompaña de vómitos. En casos de pancreatitis crónica, el dolor es similar, pero mantenido. En casos de insuficiencia pancreática esta se expresa por un síndrome de malabsorción.

El método ideal para el diagnóstico no existe. Dicha prueba debiera ser económica, fácil de realizar, confiable y lo suficientemente específica como para excluir otros trastornos. Las pruebas actualmente utilizadas tienen limitaciones al efecto.

Para el diagnóstico de estas entidades los medios de diagnóstico usados son las pruebas séricas, las pruebas de función pancreática (intubación) y la imagenología.

PRUEBAS SÉRICAS

La amilasa sérica se eleva en los procesos agudos que afectan el páncreas y es suficiente para sugerir el diagnóstico de pancreatitis aguda; sin embargo, no es un marcador específico de enfermedad pancreática. La determinación de isoamilasa excluye otras fuentes no pancreáticas, como las originadas en las glándulas salivales, aunque también carece de especificidad.

El tripsinógeno sérico elevado indica pancreatitis y, el disminuido, insuficiencia pancreática. El tripsinógeno inmunorreactivo catiónico se usa como prueba de pesquisaje para la FQ en poblaciones donde esta es prevalente. También se eleva en casos de pancreatitis aguda.

Los niveles bajos de elastasa fecal son indicativos de enfermedad pancreática, pero no indican el nivel de suficiencia pancreática.

Los niveles séricos y urinarios de ácido paraaminobenzoico (PABA) después de la administración de benteromida es un medidor semicuantitativo de la función pancreática, pero no está disponible en muchos centros.

PRUEBAS DE FUNCIÓN PANCREÁTICA (INTUBACIÓN)

La prueba de función pancreática por intubación con estímulo de CCK-secretina es la más sensible de que se dispone para el estudio de la insuficiencia pancreática. Presenta, sin embargo, dificultades técnicas para posicionar la sonda y tomar las muestras.

Es, de todas las pruebas, la única capaz de medir la reserva, pero es invasiva, molesta, cara y precisa de la determinación de cada laboratorio de sus propios parámetros.

IMAGENOLOGÍA

La ultrasonografía permite el diagnóstico de los quistes y la inflamación de la glándula, aunque su especificidad y sensibilidad puede verse afectada por la presencia de gas en el intestino. La ecografía es el estudio de imagen de elección para el diagnóstico de pancreatitis.

La prueba invasiva que permite la visualización de los conductos después de su canalización e inyección de una sustancia de contraste es la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Es la prueba diagnóstica específica para el diagnóstico de las anomalías del sistema ductular.

La CPRE necesita de manos expertas para su realización y no está exenta de complicaciones.

La tomografía axial computadorizada (TAC) es la mejor prueba no invasiva usada en niños para el diagnóstico de las pancreatopatías. Como desventaja presenta la exposición del paciente a radiaciones ionizantes.

La colangiopancreatografía por resonancia magnética nuclear permite la visualización de los conductos pancreáticos por medios no invasivos. No hay mucha experiencia de este método en pediatría y hay preocupaciones por la seguridad de los medios de contraste y la posibilidad de artefactos de técnica.

Principales entidades nosológicas

Hipoplasia congénita del páncreas (síndrome de Shwachman-Diamond)

Es un trastorno raro, caracterizado por insuficiencia pancreática, neutropenia cíclica y anormalidades esqueléticas. Los pacientes presentan esteatorrea, falla de medro, susceptibilidad a las infecciones y neutropenia, que puede acompañarse de anemia, trombocitopenia e hipocelularidad de la médula ósea. El 20 % de los casos presentan condrodisplasia metafiseal.

Debe diferenciarse de la FQ. En este síndrome, los electrólitos en el sudor son normales y al revés de la FQ el componenete acinar de la secreción pancreática está afectado y la función ductular es relativamente normal.

El tratamiento es a base de suplementos pancreáticos, triglicéridos de cadena media y suplementación de vitaminas.

Deficiencia congénita de enteroquinasa

Se expresa por hipoproteinemia con edemas, malabsorción y bajo peso y talla. En el contenido intestinal hay concentraciones normales de amilasa y lipasa con ausencia de actividad tríptica que se hace normal cuando se agrega enteroquinasa exógena. La biopsia de yeyuno y la dosificación de disacaridasas son normales. La administración de enzimas pancreáticas corrige la anormalidad en la activación de las proteasas.

Pancreas divisum

Es una anomalía resultado de la falla en la fusión de los conductos pancreáticos ventral y dorsal. Esto trae como consecuencia que el drenaje de la parte anterosuperior de la cabeza, el cuerpo y la cola se realiza por el conducto dorsal a través de una papila accesoria, mientras que la parte posteroinferior de la cabeza lo hace por el conducto ventral que se une a la vía biliar principal y lo hace a través de la papila mayor. El diagnóstico se hace por CPRE.

El 10 % de la población tiene esta anomalía. La mayoría de los portadores cursan asintomáticamente. Sin embargo, algunos presentan dolor abdominal y pancreatitis. Se ha sugerido que una estenosis relativa del orificio de la papila accesoria es la causa de los problemas.

Aunque los resultados del tratamiento son tan controversiales como la relación causal del páncreas divisum con la pancreatitis, la esfinterotomía endoscópica se considera como el tratamiento de elección en esta entidad.

Pancreatitis

La pancreatitis en niños es menos frecuente que en adultos. El alcohol y la litiasis biliar no juegan un papel importante como agente causal de esta enfermedad en la infancia. La determinación rutinaria de amilasa en casos de dolor abdominal aumenta notablemente la capacidad diagnóstica para la pancreatitis en la infancia. Se necesita de estudios prospectivos para determinar la incidencia, factores de riesgo, criterios diagnósticos, historia natural y pronóstico a largo plazo.

El diagnóstico se hace sobre la base de la elevación de enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa) en el suero, en presencia de síntomas como el dolor y aumento de volumen del páncreas evidenciado por ultrasonido o TAC.

No existe un consenso para la gradación de la pancreatitis en la infancia en leve, moderada, o severa. La pancreatitis aguda puede presentar complicaciones locales (absceso, pseudoquiste) o generales (coagulopatía, insuficiencia renal).

El trauma es probablemente la causa más frecuente de pancreatitis en la infancia. En este grupo de pacientes, el trauma abdominal por el manubrio de la bicicleta representa entre el 40 y el 50 % de los casos.

Le sigue en orden de frecuencia la asociación de pancreatitis aguda con drogas (azatioprina, tiazidas, sulfas, furosemida, ácido valproico, etc.).

Se ha invocado la relación de infecciones virales por coxsakie, Ebstein-Barr, enterovirus y paperas con pancreatitis. Parásitos como el Ascaris lumbricoides pueden producir pancreatitis al obstruir el conducto pancreático.

También puede verse pancreatitis en el curso de las vasculitis como el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Schonlein-Henoch. Hay pancreatitis aguda secundaria a hiperlipidemias tipo I y V.

La pancreatitis autoinmune está caracterizada por hiperganmmaglobulinemia, presencia de autoanticuerpos, aumento difuso del páncreas, escasa sintomatología, asociación con otras enfermedades autoinmunes y respuesta a los esteroides.

En la mayoría de los casos, no se identifica el factor precipitante.

En general, la pancreatitis aguda en niños es menos severa que en adultos y se resuelve más rápidamente. El tratamiento se basa en las medidas habituales de soporte, la suspensión de la vía oral, la hidratación, el uso de analgésicos y de antibióticos en casos de infección.

En 1952, se describió la pancreatitis hereditaria, que se caracteriza por aparecer usualmente en una etapa temprana de la vida y por ataques recurrentes de dolor abdominal. Debe haber mejoría al aumentar la edad, y los niños entre un ataque y otro desarrollan bien y tienen buen apetito. En ocasiones, la pancreatitis crónica sigue al episodio agudo con toda la gama de complicaciones: dolor intratable, pseudoquistes, calcificaciones, fibrosis y diabetes mellitus. Se ha reportado trombosis de la vena esplénica.

Las mutaciones del tripsinógeno catiónico parecen jugar un papel central en patrón autosómico dominante de la herencia de esta forma de pancreatitis. La mutación R117H del tripsinógeno catiónico está presente en todos los individuos afectados por la pancreatitis hereditaria. Aún no está claro el papel patogénico de la mutación N21I.

Aunque la malabsorción es una complicación poco frecuente de la pancreatitis hereditaria, puede justificarse el uso regular de suplementos pancreáticos en estos pacientes.

El riesgo de desarrollar carcinoma del páncreas en el curso de una pancreatitis hereditaria es pequeño.

La pancreatitis nutricional es de causa pobremente conocida y trae por resultado dolor abdominal recurrente, malnutrición y, en ocasiones, diabetes mellitus. La función exocrina está comprometida por la malnutrición y puede no recuperarse. Se piensa jueguen un papel en su desarrollo los factores genéticos, la dieta, la deficiencia de micronutrientes y las infecciones. La suplementación con zinc y vitaminas A, C y E puede mejorar el curso de la enfermedad.

Quistes

Pueden ser de retención, neoplásicos, congénitos y pseudoquistes. Estos son los más frecuentes y pueden ser secundarios a trauma, pancreatitis, tumores e idiopáticos. Varían en tamaño y surgen como consecuencia de un conducto obstruido en un páncreas que ha conservado su función secretoria. Pueden contener en su interior jugo pancreático, sangre, plasma y exudados inflamatorios.

Pueden producir dolor abdominal, pérdida de peso, anorexia y vómitos. Al examen físico hay dolor a la palpación y masa palpable.

Las complicaciones son: perforación, hemorragia, infección e ictericia obstructiva.

El diagnóstico se hace por ultrasonido, TAC y CPRE. La TAC es el método de elección, el más seguro y el más comúnmente usado.

Se recomienda una intervención rápida en aquellos que, valorando el estado del paciente, midan 6 cm o más de diámetro a través de radiología intervencionista o por una cistogastrostomía endoscópica. El drenaje interno es el que brinda mejores resultados.

Manifestaciones digestivas de la fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) fue descrita originalmente en 1938 por *Anderson* como una enfermedad trasmitida genéticamente, que tiene forma de presentación y curso variable. La FQ es la causa más común de enfermedad pulmonar progresiva e insuficiencia pancreática en la infancia.

Los más importantes avances en el conocimiento de esta enfermedad en los últimos años han sido:

- Clonación del gen responsable.
- Caracterización de la mutación más frecuente: DELTAF508.
- Conocimiento de la biosíntesis y función de la proteína reguladora de la transmembrana (CFTR).

La FQ se trasmite de forma autosómica recesiva y su presencia, aunque variable, según las características étnicas, es de aproximadamente 1/25 en la población caucásica; es menos frecuente en la negroide y mongoloide. Aproximadamente el 50 % de los pacientes son homocigóticos, el 40 % son heterocigóticos y el restante 10 % presenta formas variables de deleción. El gen de la FQ se localiza en el brazo largo del cromosoma 7. Dicho gen codifica una proteína de membrana, proteína reguladora de la transmembrana (CFTR), que tiene una función reguladora en el intercambio del cloro y el sodio en las células epiteliales.

El transporte anormal de cloro y sodio a través de las células epiteliales determina un trastorno en el suministro de H_2O a las secreciones mucosas, las que aumentan su viscosidad y densidad disminuyendo su volumen, lo que conlleva a obstrucción de los dúctulos y destrucción del órgano (Fig. 123.1). La FQ produce un trastorno de los órganos exocrinos que comparten dicha disfunción, en los que se produce una falla en la alcalinización interfiriendo en su funcionalismo.

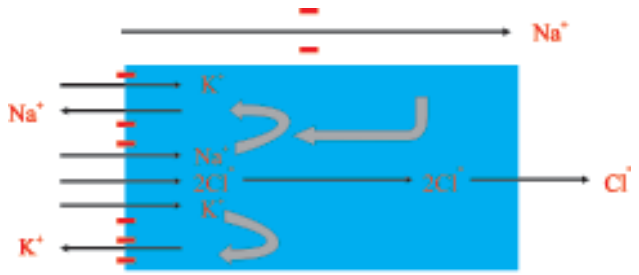


Fig. 123.1. Canal iónico de la célula epitelial.

Como originalmente fue descrito, los enfermos de la FQ usualmente mueren de una enfermedad obstructiva pulmonar progresiva que trae como consecuencia infección y malnutrición.

En la medida que los métodos diagnósticos, el cuidado y el tratamiento han mejorado, se ha visto un incremento en el tiempo de sobrevida de estos pacientes. Los factores para una mejor supervivencia son:

- Antibioticoterapia contra la *Pseudomona aeuruginosa*.
- Nuevos métodos de fisioterapia.
- Nueva generación de preparados de pancreatina.
- Creación de equipos multidisciplinarios para el tratamiento.
- Soporte nutricional.

Aún cuando en años recientes se han dado importantes avances hacia la terapéutica definitiva de la FQ mediante el tratamiento genético, en la actualidad, el cuidado de esta enfermedad continúa realizándose sobre su base fisiopatológica.

En la FQ, el trastorno nutritivo y la infección pulmonar son 2 procesos íntimamente relacionados. El estado nutricional resulta de vital importancia para el bienestar y la sobrevida a mediano y largo plazo (Fig. 123.2).

Estudios recientes han permitido demostrar la influencia de factores genéticos sobre la presencia o ausencia de insuficiencia pancreática, la cual constituye uno de los principales trastornos que tienen impacto en el estado nutricional y la función pulmonar. El 85 % de los pacientes desarrollan insuficiencia pancreática. El 15 % restante mantiene mejor estado nutricional, se diagnostica a una edad más tardía, presenta niveles más bajos de cloro en el sudor, tiene mejor función pulmonar con menor tasa de colonización con pseudomona y menor proporción de íleo meconial y síndrome de obstrucción distal (SOID). La disfunción pancreática se asocia generalmente a la mutación DELTAF508. Los hermanos con FQ generalmente se expresan de forma similar.

Los avances logrados en el cuidado de estos niños ha obligado a mantener una estrecha interrelación entre el nivel secundario y primario de salud; el Médico de Familia es en la actualidad el pilar fundamental en el diagnóstico temprano y el seguimiento del niño con FQ. Sin la participación activa del Médico de Familia es prácticamente imposible llevar a cabo un seguimiento exitoso de estos niños, por lo que la mayoría de los modelos terapéuticos incluyen al Médico de Familia en el control de estos pacientes con el objetivo fundamental de evitar la mayor parte de las complicaciones. Este último aspecto justifica la necesidad de contar con una guía actualizada para el seguimiento del niño con FQ.



Fig. 123.2. Sobrevida en fibrosis quística.

El presente material tiene el propósito de brindar una actualización de un tema acerca de una enfermedad que es relativamente frecuente y al mismo tiempo brindar al Médico de Familia y el Pediatra una guía actualizada en uno de los aspectos básicos de esta enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Se establece por los electrólitos en el sudor con cifras elevadas de cloro (más de 60 mEq/L) repetidas en 2 o más ocasiones en pacientes con historia familiar, enfermedad pulmonar crónica obstructiva e insuficiencia pancreática. En los electrólitos en el sudor puede haber falsos positivos (recién nacidos normales, endocrinopatías, malnutricición, entre otras) o falsos negativos (hipoalbuminemia, edemas). En casos seleccionados se recurrirá al estudio genético.

MANIFESTACIONES DIGESTIVAS

De acuerdo con su localización las clasificaremos en:

- Pancreáticas:
  - Insuficiencia pancreática exocrina.
  - Diabetes y pancreatitis.
- Aparato gastrointestinal:
  - Ileo meconial.
  - Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID).
  - Reflujo gastroesofágico.
  - Constipación y prolapso rectal.
- Hepatobiliares:
  - Esteatosis.
  - Cirrosis biliar focal.
  - Colestasis neonatal.
  - Microvesícula y cístico atrésico.
  - Estenosis del colédoco distal.
- Deficiencias nutricionales:
  - Macronutrientes.
  - Vitaminas y elementos traza.

Se describirá en detalle aquellas que se consideran más importantes. Las manifestaciones digestivas según la edad y los cambios fisiopatológicos con su repercusión anatomopatológicas se exponen en los cuadros 123.1 y 123.2.

Cuadro 123. 1 Manifestaciones según edad

RN	Lactantes y preescolares	Escolares y adolescentes
Íleo meconial simple complicado Colestasis	Prolacso rectal SOID Invaginación Íctero RGE	Prolacso rectal SOID Invaginación Cirrosis Colecistopatía Pancreatitis Constipación

La insuficiencia digestiva como parte del síndrome nutricional en el niño con FQ. La insuficiencia digestiva en la FQ se debe a la confluencia de varios factores que tienen como resultado una mala digestión y/o mala absorción de nutrientes, fundamentalmente de ácidos grasos, y con ello, dan lugar a una deficiencia nutricional que agrava el estado del niño de forma progresiva.

El factor más reconocido y al que se ha dedicado un mayor interés, es la insuficiencia exocrina del páncreas, que es considerado como el más importante dentro del síndrome nutricional. Existen diversos grados de insuficiencia pancreática que se expresan clínicamente de forma distinta (Fig. 123.3).

Cuadro 123.2 Cambios fisiopatológicos y anatomía patológica.

Órgano	Fisiopatología	A. Patológica
Páncreas	Disminución volúmen Aumento concentración de proteínas	Taponamiento y dilatación de los dúctulos Atrofia acinar Fibrosis
Intestino	Secreciones concentradas Mucus alterado	Tapón de meconio Dilatación de las criptas SOID
Hígado	Disminución secreción biliar Alteración de la CEH de las sales biliares	Hiperplasia ductular biliar Taponamiento eosinofílico de los conductos biliares Cirrosis biliar focal Cirrosis multilobular
Vesícula biliar	Bilis litogénica	Oclusión del conducto cístico Vesícula hipoplástica Litiasis biliar

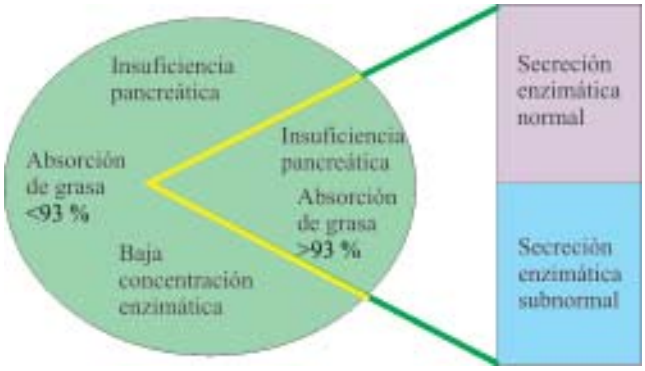


Fig. 123.3. Grados de insuficiencia pancreática.

En el paciente con FQ, debido al defecto genético primario, existe una reducción en la eliminación de agua y bicarbonato por el ductus, lo cual conduce a una secreción pancreática con flujo bajo y alta concentración de proteínas (mientras no haya destrucción del órgano) (Fig. 123.4).

Todas estas alteraciones traen como consecuencia un pH ácido del medio intraduodenal, que provoca la inactivación irreversible de la fosfolipasa A2 y la lipasa, además de precipitar los ácidos biliares. Todos estos compuestos tienen un *rol* protagónico en el desdoblamiento de los ácidos grasos y en la absorción de las vitaminas liposolubles. En 85 al 90 % de los pacientes, las enzimas lipolíticas muestran niveles de secreción inferior al 20 % de la media normal, lo cual explica la frecuencia de la esteatorrea en ellos, con la natural pérdida calórica, desnutrición y manifestaciones de deficiencia de vitaminas liposolubles y ácidos grasos esenciales (Fig. 123.5).

Asociado a la deficiencia de enzimas lipolíticas existe también deficiencia de tripsina y quimiotripsina, lo cual repercute en la absorción de las proteínas. La digestión de los azúcares (polisacáridos) es posible, al menos parcialmente, por la vía de la acción de la maltasa-glucoamilasa y la amilasa salival.

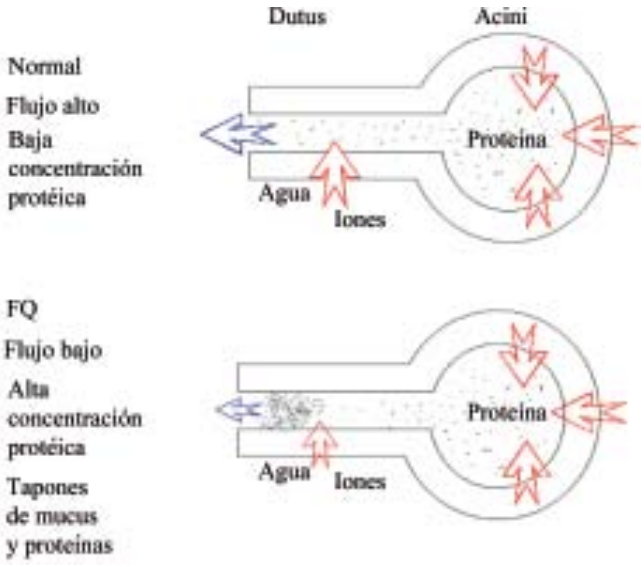


Fig. 123.4. Fisiopatología pancreática.

Alteraciones hepatobiliares en la FQ. Otro aspecto importante en la insuficiencia digestiva es la alteración en el metabolismo de los ácidos biliares. Ya previamente, se ha discutido acerca del medio ácido duodenal presente en el niño con FQ, el cual favorece la precipitación de los ácidos biliares con su consecuente excreción fecal. La pérdida es aún mayor en pacientes con esteatorrea, debido a la unión de los ácidos biliares a proteínas y gotas de grasa y a la alteración de la capacidad absortiva de la mucosa intestinal al nivel del íleon terminal.

Producto de la pérdida fecal de ácidos biliares, al nivel hepático se produce un aumento compensatorio de la síntesis, que se ve notablemente reducida en los pacientes complicados con colestasis y/o cirrosis.

Al mismo tiempo que aumenta la síntesis hepática de ácidos biliares, aumenta la conjugación de estos con glicina en lugar de hacerlo con taurina, debido a que las reservas de estas últimas están notablemente reducidas. Este hecho se ha invocado como base fisiopatológica para la suplementación de taurina en el paciente con fibrosis quística, debido a que las formas glicinoconjugadas tienen una capacidad mayor de precipitación que las taurinoconjugadas en presencia de un medio duodenal ácido.

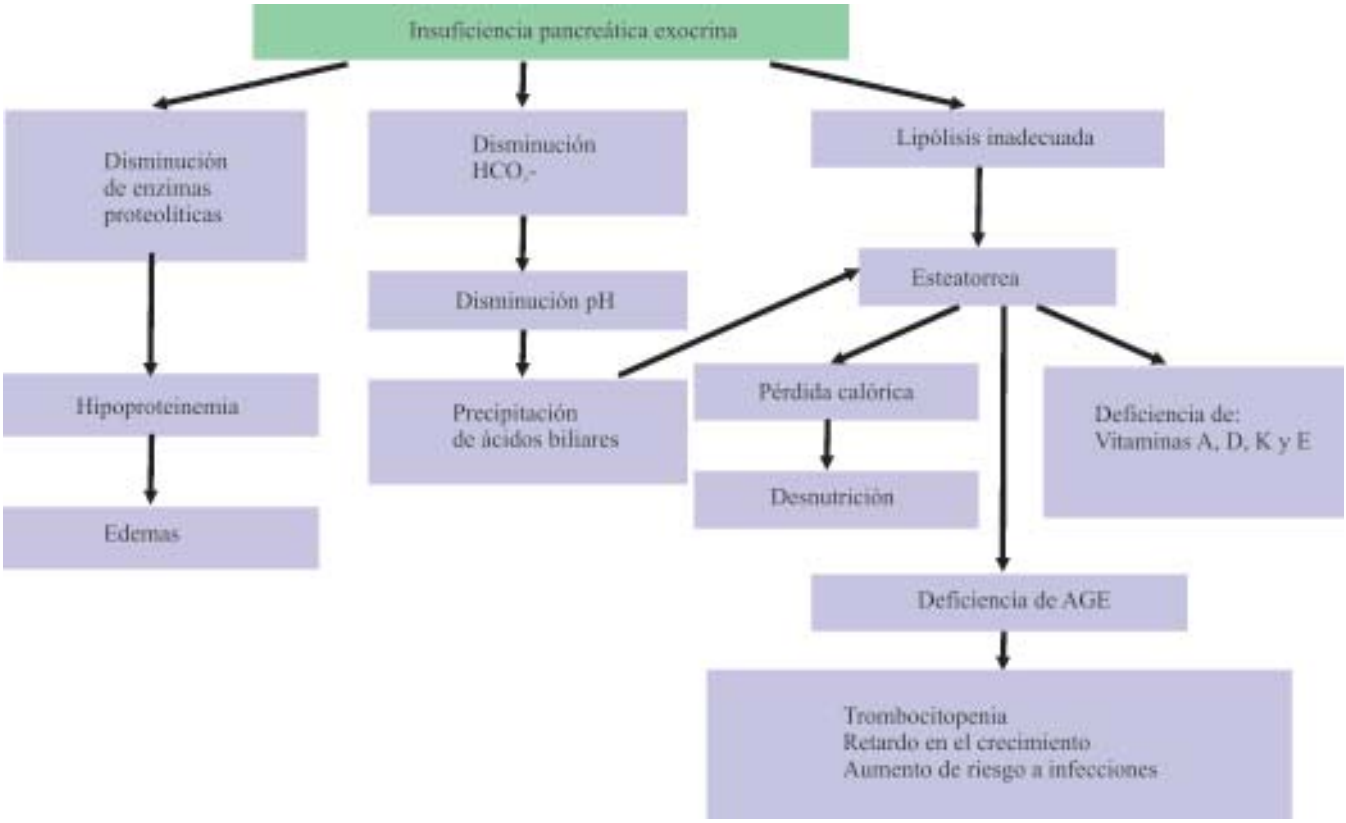


Fig. 123.5. Malabsorción.

En la FQ se observan las siguientes alteraciones hepatobiliares:

- Colestasis neonatal.
- Infiltración grasa del hígado.
- Cirrosis hepática biliar focal con hipertensión portal.
- Colelitiasis.
- Vesícula hipoplásica.
- Obstrucción de la vía biliar por fibrosis pancreática, espesamiento biliar o colangiocarcinoma.

Del 10 al 30 % de los pacientes con FQ padecen de enfermedad hepática clínica cuya expresión inicial puede ser una colestasis neonatal. Dicha manifestación generalmente resuelve sin dejar secuelas. También puede haber una enfermedad hepática asintomática con cifras persistentemente elevadas de TGP, TGO y GGT. La lesión patognomónica de la FQ en el hígado es la cirrosis biliar focal. La extensión de las lesiones puede conducir a un patrón de cirrosis que se conoce como cirrosis biliar multilobular. La cirrosis puede desarrollarse en determinado grupo de pacientes a los 4 años con signos de hipertensión portal. La esteatosis es probablemente la lesión hepática más frecuente.

La cirrosis hepática en la FQ se caracteriza por ser asintomática, tener una hepatomegalia firme y nodular y acompañarse de hipertensión portal con hemorragia digestiva, ascitis y esplenomegalia. La fisiopatología de la cirrosis del hígado en la FQ se detalla en la figura 123.6. Al trastorno metabólico primario para el desarrollo de la cirrosis, se le agregan como factores contribuyentes la colestasis, la litiasis biliar, la colangitis, el cor pulmonale, la hemosiderosis y la hepatitis (viral o por drogas) que estos pacientes pueden adquirir.

Manifestaciones intestinales en la FQ. Las principales manifestaciones intestinales en la FQ son el íeo meconial y el SOID, anteriormente conocido como "equivalente del íleo meconial".



Fig. 123.6. Cirrosis hepática. Fisiopatología.

El íleo meconial no es más que un impacto de meconio en un recién nacido asociado a FQ e insuficiencia pancreática.

Clínicamente se caracteriza por:

- Obstrucción intestinal posnatal con perforación o sin ella.
- Masas palpables en el abdomen.
- Antecedentes familiares de FQ.

Radiológicamente, se caracteriza por asas distendidas de ancho variable con aspecto de vidrio esmerilado y microcolon.

El tratamiento debe ser conservador, reservando la cirugía para las complicaciones. Se usan los enemas de solución isotónica tibia o de acetilcysteina.

El SOID está dado por episodios recurrentes de obstrucción intestinal parcial asociada generalmente a insuficiencia pancreática, casi siempre en adolescentes. La clínica del SOID presenta:

- Dolor abdominal recurrente.
- Masa palpable en fosa ilíaca derecha.
- Pérdida de peso.

En los rayos X se observa materia fecal en el intestino distal y el colon proximal con distensión de asas y niveles hidroaéreos. Se pueden indicar una ecografía y una TAC.

En la prevención del SOID juega un papel el tratamiento con enzimas pancreáticas, los suavizadores del bolo fecal, la dieta con fibra y los procinéticos. El tratamiento es sobre la base de solución de polietileneglicol con electrólitos (Golitely) y enemas de gastrografina. La cirugía, al igual que en el íleo meconial se reserva para las complicaciones.

La fibrosis quística como causa de desnutrición. Los pacientes con FQ suelen tener deficiencias nutricionales debido a un balance energético negativo que se debe a múltiples factores (Fig. 123.7), entre los que resaltan:

- La anorexia, que implica una ingestión, generalmente inferior a la de los niños normales de la misma edad y el mismo peso.
- La insuficiencia digestiva relacionada con una mala digestión y/o mala absorción de las grasas, que provoca pérdidas de energía superiores a las normalmente permisibles.
- Las necesidades superiores a las de los niños sanos, debido a la causa anteriormente expuesta y a los continuos episodios de infección y disminución de la velocidad de crecimiento.



Fig. 123.7. Balance energético negativo.

La anorexia en el paciente con fibrosis quística y estrategia para su cuidado. Uno de los principales retos a los que se tiene que enfrentar el médico que asiste a un paciente con FQ es la anorexia, que limita de forma progresiva las capacidades del niño para garantizar un crecimiento y desarrollo armónico.

El apetito voraz, como característica clínica típica de la enfermedad, solo ocurre en los lactantes, y cuando su estado general está poco afectado, y aún así, generalmente el ingreso no compensa los requerimientos nutritivos aumentados.

Existen varios factores que pueden explicar la anorexia. Se ha visto que la anorexia es un síntoma frecuente y a veces prodrómico de la sobreinfección pulmonar aguda. En la medida en que los procesos de sobreinfección son más frecuentes y que aparece un deterioro de la función digestiva, la anorexia se va haciendo más difícil de controlar y puede llegar a ser un síntoma constante, que solo mejora en algunas ocasiones, cuando la infección se resuelve y aparece un "catch up" en el crecimiento.

Además de lo antes señalado, es frecuente en el paciente fibroquístico la asociación de un cuadro de dolor abdominal recurrente, cuya causa, en pocas ocasiones, se relaciona con la presencia de un agente biológico. Las causas de este dolor son muy variadas: se pueden apreciar crisis de suboclusiones intestinales distales, que se asemejan al íleo meconial, el estreñimiento crónico, invaginaciones recurrentes, colestasis, disquinesia biliar, insuficiencia hepática, hiperclorhidria gástrica y pancreatitis. Muchos de los niños, relacionan el dolor con la ingesta de alimentos, y esto hace que modifiquen sus hábitos alimentarios de forma tal que las tomas sean cada vez más insuficientes.

En algunas ocasiones, existe una esofagitis por reflujo que produce odinofagia y esto hace que el niño llegue a identificar el acto de la alimentación como un suceso psicológicamente negativo, que puede muchas veces mal interpretarse (sobre todo en el lactante) como un rechazo al tipo de alimento.

Debe tenerse también en consideración, a la hora de evaluar la anorexia y su desarrollo, el tipo y la composición de la dieta usada, ya que muchas veces, con la idea errónea de proteger al hígado, se dan dietas hipograsas que disminuyen considerablemente la densidad calórica necesaria para garantizar un estado nutricional adecuado y un crecimiento normal. En la actualidad, se ha visto que las dietas hipograsas en realidad disminuyen la cantidad de esteatorrea y mejoran el aspecto de las heces, pero a su vez disminuyen la grasa absorbida con un saldo calórico negativo.

La asociación entre la deficiencia de cinc y la anorexia ha quedado demostrada mediante estudios de suplementación e ingesta calórica.

Otro mineral que desempeña un papel importante en la modificación del apetito es el hierro. En el niño con fibrosis quística, frecuentemente se encuentran niveles reducidos de ferritina sérica. Es conocido que la infección crónica interfiere con la absorción de este mineral y que además aumenta su consumo. Al igual que el cinc, los estudios de suplementación han demostrado que existe un aumento del apetito con la suplementación del mineral.

El hecho de que un paciente con fibrosis quística sufra períodos de internamiento hospitalario pudiera ser otro factor predisponente, ya que puede interferir con la conducta y el desarrollo psicológico del niño durante períodos críticos o sensibles en el aprendizaje de la conducta alimentaria.

En forma general, entre las causas generales de una anorexia crónica pueden presentarse uno o más de los siguientes factores: dietas monótonas, deficiencias de micronutrientes, etapa del crecimiento y edad del destete.

La estrategia para el cuidado de la anorexia debe basarse en el reconocimiento y tratamiento oportuno de los posibles factores causales. Como regla general los niños con FQ deben de ser suplementados con cinc, en caso de que exista un retraso lineal del crecimiento, y con hierro, en el caso de identificarse alteraciones que sugieran su deficiencia.

Es importante dar instrucciones a los responsables de la alimentación del niño sobre las características de la enfermedad y al mismo tiempo, inducir estrategias conductuales para ayudar a reafirmar conductas positivas de una forma culturalmente adecuada en las que están implícitas el ayudar a los cuidadores a reconocer, identificar y responder a las señales del niño relacionadas con la necesidad de alimentos. Los padres necesitan entender que el niño debe ser motivado para comer a través de juegos, mensajes, etc.

Se debe enseñar a hacer hincapié en ofrecer más alimentos a los niños después de un episodio infeccioso y durante el crecimiento compensatorio y la convalecencia.

Otra vía que será discutida más adelante es la asociación de H2-bloqueadores o inhibidores de la bomba de protones para disminuir el pH duodenal. Debe señalarse que el medio ácido duodenal se ve favorecido por la presencia de un factor circulante de características diferentes a la gastrina, que estimula la secreción gástrica y produce en estos pacientes una hiperclorhidria, lo cual se asocia con esofagitis por reflujo frecuente en los pacientes fibroquísticos.

La evaluación del crecimiento y el estado nutricional en el niño con fibrosis quística. Exámenes complementarios relacionados con los trastornos nutricionales. Es importante una evaluación detallada y sistemática del crecimiento y del estado nutricional. De forma general, se sugiere esta evaluación, que no debe tener una periodicidad superior a los 3 meses, aunque lo que determina el número de intervenciones es el estado clínico del paciente.

Los indicadores utilizados en la evaluación del crecimiento, periodicidad y objetivos se señalan en el cuadro 123.3.

La evaluación del crecimiento y el estado nutricional debe de ser realizada por un personal entrenado para esos fines. En el caso de los indicadores antropométricos que son los más usados, por su bajo costo y fácil uso, deben seguir las normas recomendadas por el Programa Biológico Internacional.

Ninguno de los indicadores antes mencionados, nos brinda una información útil cuando se les considera en forma aislada; todos ellos deben de verse en conjunto con la finalidad de establecer el grado del daño y la naturaleza de la intervención.

Cuadro 123.3. Indicadores utilizados en la evaluación del crecimiento, periodicidad y sus objetivos

Indicador	Frecuencia	Objetivo
Antropométricos		
Peso	Trimestral	Conocer la velocidad de ganancia de peso y la existencia de homeorresis.
Talla	Trimestral	Conocer la velocidad de ganancia de talla y reconocer lo antes posible una posible falla del crecimiento.
Circunferencia cefálica (Menor de 2 años)	Trimestral	Retraso del crecimiento cefálico.
Circunferencia media del brazo	Trimestral	Conocer el estado calórico y proteico.
Pliegues de grasa	Trimestral	Conocer el estado de las reservas calóricas.
Dietéticos.		
Encuesta por recordatorio de 3 días	Trimestral	Conocer la conducta alimentaria y evaluar el impacto de la intervención dietética.
Bioquímicos.		
Perfil hemático	Trimestral	Identificar trastornos tempranos que interfieran en el estado nutricional.
Electroforesis de proteínas	Semestral	Conocer el comportamiento del metabolismo proteico.
Dosificación de vitaminas (A E D)	Semestral	Diagnosticar hipovitaminosis
Dosificación de oligoelementos	Anual	Conocer el grado de carencia
Inmunológicos.	Anual	Conocer la competencia inmune.
Imageniológicos		
Ultrasonido abdominal.	Semestral	Conocer la presencia de alteraciones orgánicas
Edad ósea	Anual	Conocer alteraciones del retraso del crecimiento.
Odontológicos	Semestral (a partir del sexto mes)	Conocer la presencia de placas dentobacterianas y evolución de la fórmula dentaria.

Desde el punto de vista antropométrico es aconsejable combinar algunos de los indicadores, mediante índices que brindan una información objetiva del estado de crecimiento y nutrición, entre los que pueden señalarse: el peso para la talla y peso para la edad, el porcentaje de peso ideal, la talla para la edad, el índice de masa corporal y los índice circunferencia media del brazo/circunferencia cefálica, el índice energía-proteína, área muscular y grasa del brazo, etc.

Otro factor importante que se debe tener en consideración en el momento de realizar la evaluación es conocer el estado clínico del paciente (estado de la función pulmonar, presencia y grado de sepsis, función digestiva, etc.), con el objetivo de corroborar el diagnóstico y establecer un pronóstico a corto, mediano y largo plazo.

Como se dijo anteriormente, es necesario disponer de los estándares idóneos para realizar la evaluación. Lo más importante es disponer de un seguimiento dinámico expresado por las diferentes velocidades de crecimiento y adecuados puntos de corte que brinden una elevada especificidad y sensibilidad.

Bases fundamentales de la terapéutica nutricional.

La evaluación dietética y el cálculo de los requerimientos calóricos como vía de abordaje para el tratamiento de la desnutrición y los trastornos del crecimiento. Uno de los aspectos más importantes en la terapia nutricional es establecer de forma objetiva las necesidades calóricas con vista a dirigir las acciones nutricionales.

Entre los métodos más empleados para tener un conocimiento del comportamiento dietético está la encuesta alimentaria por recordatorio. Si bien en los últimos tiempos esta encuesta se ha visto sometida a diferentes críticas, continúa siendo una herramienta de utilidad para evaluar las condiciones generales en que se lleva cabo la alimentación del niño.

Una evaluación dietética debe ser capaz de brindar, en forma general, información acerca de los siguientes aspectos:

- Cantidad de alimentos suministrados e ingeridos.
- Calidad de los alimentos suministrados.
- Periodicidad con la que el niño come.
- Confección y presentación de los alimentos.
- Ambiente familiar y métodos empleados.
- Características culturales del medio familiar.
- Condiciones de manipulación de los alimentos.
- Condiciones económicas del núcleo familiar.

Gran parte de esta información se conoce cuando se realiza una anamnesis adecuada y se establece una buena relación médico-paciente. El resto de la información puede obtenerse mediante la encuesta de recordatorio de 3 días, la cual debe de ser de fácil llenado por parte de la o las personas encargadas de la alimentación del niño, que deben ser entrenadas al efecto. Lo ideal es que esta encuesta sea llenada por una persona entrenada y que esté ajena a la responsabilidad directa de la alimentación del niño con la finalidad de evitar posibles influencias subjetivas que introduzcan un sesgo en la recolección del dato. En la actualidad, esta encuesta es llenada por encuestadores adiestrados que conviven en el núcleo familiar durante la etapa de confección de los alimentos y alimentación del niño. El médico de familia podría desempeñar un rol importante para llenar las encuestas.

El objetivo fundamental de la terapia nutricional está encaminado a evitar el deterioro rápido del estado nutricional. Para lograr este objetivo la terapéutica debe basarse en:

- Tratamiento precoz, para reponer las necesidades nutricionales de la forma más adecuada teniendo en consideración que esta enfermedad tiene un carácter multifactorial.
- Seguimiento nutricional sistemático, que permita conocer el impacto del cuidado nutricional sobre el estado nutricional del niño.
- Participación social adecuada, con vista a evitar trastornos psicológicos que interfieran con el estado nutricional.

De forma general, la terapia nutricional debe considerar los siguientes requisitos:

- La dieta debe de ser hipercalórica, (más adelante nos referiremos al cálculo de las necesidades calóricas del niño con FQ).
- Debe contener un adecuado aporte proteico. Es aconsejable dar un aporte proteico adecuado con proteínas de alta calidad biológica a un nivel que se estima entre el 150 y 200 %, siempre que sea posible y no exista un trastorno orgánico que lo contraindique.
- No se deben restringir las grasas. Debe estimularse el consumo de grasas según la tolerancia del paciente hasta un nivel deseable del 30 % del total calórico.
- Debe mantenerse la lactancia materna. La práctica de la lactancia materna debe ser reforzada en el paciente con fibrosis quística, sobre todo en el lactante menor de 6 meses y complementarse con extractos pancreáticos.

La lactancia materna ofrece ventajas que no se pueden despreciar como:

- Mejor absorción de las grasas.
- Mayor cantidad de calorías a partir de carbohidratos fácilmente absorbibles.
- Mayor aporte de ácido linoleico.

- Alto contenido de taurina.
- Mayor valor biológico de las proteínas.
- Presencia de lipasa.
- Mayor protección inmunológica.
- El beneficio psicológico del acto de amamantamiento.

Aunque se ha planteado un aumento del sodio en la secreción láctea, existen criterios contradictorios al respecto. La leche entera constituye una leche de continuación adecuada. Especial cuidado debe tenerse con los niños que sufren una deficiencia de lactasa y que son sometidos a una terapéutica que incluye fórmula a base de soja, debido a que esta contiene inhibidores de la tripsina que agravan la insuficiencia pancreática.

Deben suministrarse suplementos vitamínicos. Las vitaminas liposolubles deben administrarse en forma de soluciones hidrosolubles en las siguientes dosis:

Vitamina A
Lactante: 1 500 UI/día
Niños de 1 a 6 años: 5 000 a 10 000 UI/día

Vitamina D
En forma general de 400 a 800 UI/día

Vitamina E.
Lactante de 0 a 6 meses: 25 UI/día
Niños hasta 10 años:100 a 200 UI/día
Mayores de 10 años: 200 a 400 UI/día

Las vitaminas hidrosolubles deben ser suministradas en forma de preparados multivitamínicos de acuerdo con las recomendaciones diarias.

Ya se ha mencionado, con anterioridad, a las necesidades aumentadas y sus causas, que pueden implicar requerimientos de hasta 150 % de las necesidades.

Los requerimientos energéticos deben tomar en consideración aspectos que permitan conocer las condiciones del paciente, sobre todo la tasa metabólica basal, así como los requerimientos diarios estimados, tomando en consideración el grado de actividad, el estado pulmonar y el grado de mala absorción.

La OMS ha propuesto un cálculo basado en estos factores, que permite brindar al niño una cantidad adecuada de calorías de una forma más objetiva. Este cálculo puede realizarse de la siguiente forma:

Método para el cálculo calórico del niño con FQ

- Para pacientes con FQ que crecen de forma normal y la esteatorrea está controlada, los requerimientos totales de energía diaria (RED) coinciden con las recomendaciones dietéticas diarias (RDA) para su edad y sexo. Razonablemente se asume que estos niños no necesitan cantidades superiores a los de las RDA para lograr el crecimiento normal.
- Si el paciente tiene un crecimiento retardado mientras recibe los requerimientos calóricos basados en las RDA, se debe usar la siguiente fórmula para calcular su RED:
  – Paso 1. Calcule la tasa metabólica basal (TMB) usando las ecuaciones de la OMS para predecir la tasa metabólica basal a partir del peso.
  Ecuaciones para predecir la TMB (en Kcal) a partir del peso corporal (en kg).

Edad	Hembras	Varones
0 a 3 años	61.0 (peso) - 51	60.9 (peso) - 54
3 a 10 años	22.5 (peso) + 499	22.7 (peso) + 495
10 a 18 años	12.2 (peso) + 746	17.5 (peso) + 651

  – Paso 2. Calcular el gasto energético diario (GED), multiplicando la TMB por la actividad y añadiendo el coeficiente de la enfermedad:

GED = TMB x (actividad + coeficiente de la enfermedad).

Coeficiente de actividad	
Encamado	TMB x 1.3
Sedentario	TMB x 1.5
Activo	TMB x 1.7

Coeficiente de enfermedad (se basa en el volumen espiratorio forzado VEF en 1 min)
VEF con función pulmonar esencialmente normal (mayor o igual al 80 %):
TMB x actividad + 0
VEF con función pulmonar moderada (entre el 40 y 79 %):
TMB x actividad + 0.2
VEF con función pulmonar severamente comprometida (menor del 40 %):
TMB x actividad + 0.3 (puede llegar a 0.5)

Ejemplo: VEF de 42 % con actividad escolar, pero con relativo sedentarismo:
GED = TMB x (1.5 + 0.2)

– Paso 3. Cálculo de los requerimientos dietéticos diarios RED teniendo en consideración la esteatorrea.

Para pacientes con insuficiencia pancreática (coeficiente de absorción de la grasa (CAG) tienen que ser determinados como una fracción de la grasa absorbida. Si esta no se conoce, puede considerarse el valor aproximado de 0.85:

RED = GED + 0.85

Este método aunque mucho más complicado, brinda un cálculo objetivo de las verdaderas necesidades. En caso de que la falta recursos no lo permita, se deben basar las necesidades a un nivel de 130 a 150 %, teniendo en consideración, el estado clínico en cuanto a función pulmonar, presencia de infecciones, grado de actividad y función digestiva.

Una vez que se ha realizado el cálculo energético, se debe decidir la estrategia dietética teniendo en consideración:

- Que cumpla con los requerimientos.
- Que sea lo más agradable al paladar, utilizando alimentos que brinden una elevada densidad calórica teniendo en cuenta la esteatorrea. Recuerde que es necesario usar ácidos grasos n-3, n-6 que brindan un aporte calórico alto al mismo tiempo que favorecen procesos madurativos de órganos importantes (sobre todo en el lactante pretérmino) como el sistema nervioso y el sistema inmune, al mismo tiempo que son menos hepatotóxicos.
- Utilizar los alimentos más adecuados recordando que el niño con fibrosis quística es un niño inapetente.

Hasta ahora se ha hecho referencia a los requerimientos calóricos como base del abordaje nutricional. Especial interés debe presentarse también al aporte proteico. Las proteínas constituyen un elemento básico para el crecimiento y el desarrollo físico, y pueden convertirse en un componente esencial durante las etapas críticas del crecimiento.

El niño con FQ cuyo crecimiento y desarrollo sufren alteraciones, deben garantizarse cantidades suficientes de proteínas de alto valor biológico, por lo que las dietas vegetarianas no son aconsejables. Las recomendaciones proteicas en el niño FQ son de hasta 200 %, y al igual que en el caso de las calorías, deben tenerse en consideración todos los factores posibles que modulen el aprovechamiento óptimo de estos macronutrientes, como son, el estado pulmonar, y digestivo, la presencia de sepsis, estado nutricional, la etapa del crecimiento y compatibilidad del sistema inmune.

En la actualidad, se pueden tomar medidas dietéticas especiales como la nutrición enteral con bomba de infusión continua en los niños con difícil manejo nutricional debido a una inapetencia incontrolable que amenaza su estado de salud, o que el estado clínico no permita una alimentación adecuada. El desarrollo de esta técnica permite contar actualmente con un arsenal de alimentos especializados entre los que se pueden seleccionar las proteínas más adecuadas que se deben utilizar según el estado de la función digestiva, así como el contenido de otros elementos como ácidos grasos esenciales y sodio. Si bien se han logrado equipos de nutrición enteral con un costo relativamente bajo, aún esta vía de alimentación está fuera del alcance de muchos países.

La nutrición parenteral debe aplicarse de forma excepcional cuando todas las otras formas de alimentación no hayan dado resultado y el estado del paciente sea extremadamente comprometido.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA EXOCRINA

La insuficiencia pancreática exocrina ocurre en la mayoría de los pacientes con FQ. En pacientes que presentan el gen mutante delta F-508, la frecuencia puede alcanzar hasta el 95 %.

La insuficiencia pancreática en la FQ conduce a una esteatorrea que causa una malabsorción de grasas y proteínas y, por lo tanto, es la causa fundamental de la desnutrición asociada a esta enfermedad.

El tratamiento con pancreatina (sin recubrimiento entérico) reduce la excreción de grasa, pero esta raramente llega a valores normales, lo cual probablemente se debe a la inactivación de las enzimas por el bajo pH intragástrico. Para prevenir dicho efecto, se han creado preparaciones de pancreatina que se disuelven al nivel del duodeno a un pH superior a 5,0. Sin embargo, se puede producir un fracaso en la terapia con estas enzimas si estas encuentran un pH duodenal bajo o quedan retenidas en el píloro.

Una nueva generación de preparados incluye al compuesto en forma de microesferas con cubierta entérica. La pérdida de la eficacia de estas preparaciones se debe probablemente al bajo pH como causa de la disminución de la excreción de bicarbonato, o a que se disuelven de forma prematura en el estómago.

Las preparaciones que combinan la pancreatina con la lipasa (Creon y Pancrease) han resultado ser más eficientes debido a que esta se libera a un pH de 6,0. La lipasa debe suplementarse a un nivel aproximado de 30 000 unidades en cada comida. Desafortunadamente, la lipasa es una enzima frágil que se inactiva de forma rápida e irreversible a un pH menor de 4,0, por lo tanto, el éxito de la terapia enzimática está relacionado con la capacidad de propiciar un medio ácido adecuado en la absorción de las enzimas.

El efecto de la terapia adicional con antagonistas de los receptores H2 (cimetidina, ranitidina, famotidina, entre otros), aunque contribuye a aumentar el pH duodenal, tiene resultados contradictorios en cuanto a la mejora en la absorción de las grasas. La razón de la baja eficacia pudiera estar relacionada con la corta duración de la acción de los antagonistas de los receptores H2.

Otro intento con tratar de aumentar el pH en el medio gástrico ha sido el uso del omeprazol, aprovechando su efecto como inhibidor poderoso de la secreción gástrica y su acción más prolongada y potente que la de los inhibidores de los receptores H2. *Heijerman HGM,*

en 1992 demostró que el uso de omeprazol a dosis de 20 mg diarios conjuntamente con la terapia combinada de pancreatina y lipasa puede reducir la esteatorrea hasta niveles casi normales.

El uso de la terapia con prostaglandinas orales, para contrarrestar la excreción fecal de grasa, ha sido evaluada, también, con resultados contradictorios. La expresión fisiopatológica de la FQ en la mucosa intestinal pudiera ser la responsable de la falta de efectividad. El uso de las prostaglandinas en el paciente con FQ no produce un cambio significativo en el potencial al nivel del yeyuno como ocurre en casos normales. La causa de esta respuesta está probablemente asociada con un defecto en la secreción de cloro similar a la encontrada en las glándulas sudoríparas y el epitelio respiratorio.

Atención del niño con FQ y enfermedad hepática. La intervención del niño con FQ y enfermedad hepática concomitante como parte del tratamiento integral, depende básicamente de los resultados de una evaluación nutricional sistemática y longitudinal. Debe prestarse atención especial a los sujetos con colestasis asociada, ya que en este grupo se encuentra la mayoría de los pacientes con desnutrición crónica y deficiencias carenciales específicas.

Los niños en quienes se determina un estado nutricional normal, tanto por evaluaciones somatométricas como bioquímicas, que no presentan colestasis y cuyo estado clínico es adecuado (función pulmonar normal, ausencia de sepsis, control de la esteatorrea, ausencia de anorexia, etc.), deben tratarse con una dieta normal a libre demanda, adecuada en sus componentes, para garantizar un crecimiento normal y que cumplan las normas de la alimentación para su edad.

Los pacientes con colestasis asociada deben suplementarse con vitaminas a niveles adecuados para evitar el desarrollo de estados carenciales (ver Bases fundamentales de la terapéutica nutricional).

En los niños en quienes la evaluación nutricional demuestra desaceleración del crecimiento, depleción de tejido graso y muscular y estados carenciales (clínicos o bioquímicos) específicos, es necesaria una intervención enérgica.

De los factores antes mencionados relacionados con un estado nutricional comprometido en el niño con FQ y enfermedad hepática concomitante, los que con mayor éxito se han podido utilizar para lograr una mejoría del estado nutricional son: mejorar el aporte incrementando la cantidad y modificando la calidad de los nutrimentos y de su absorción, así como el empleo de grasas y vitaminas cuya absorción se lleva a cabo en el intestino delgado en ausencia de bilis.

En el lactante con colestasis, el empleo de fórmulas con hidrolizados de proteínas y ácidos grasos de cadena media parece ser la mejor opción para mantener una nutrición adecuada. Estos ácidos grasos tienen varias ventajas nutricias: no requieren la presencia de sales biliares y no forman quilomicrones, se absorben rápidamente, se hidrolizan en el enterocito mediante una lipasa específica y son transportados como ácidos grasos libres por el sistema porta.

Si la ingesta diaria por vía oral no es suficiente para mantener un estado nutricio adecuado, se debe de valorar el empleo de la nutrición enteral, mediante el uso de bombas de infusión a través de sonda (nasogástrica o por gastrostomía), lo cual permite manejar el aporte de la cantidad de fórmula y su aumento progresivo hasta alcanzar volúmenes de 200 mL/kg de acuerdo con la tolerancia y respuesta observada en la evaluación subsiguiente de los indicadores antropométrico y bioquímico; en algunos casos, es posible aumentar la densidad calórica de la fórmula sin incrementar el volumen, añadiendo glucosa, polímeros de glucosa y ácidos grasos de cadena media.

En niños mayores con enfermedad hepática avanzada y deterioro del estado nutricional manifestada por una desaceleración importante del crecimiento longitudinal, es posible utilizar fórmulas enriquecidas con aminoácidos de cadena ramificada con la finalidad de promover un balance nitrogenado positivo por una mejor utilización del sustrato en el músculo estriado con un incremento del aporte calórico hasta alcanzar 120 a 150 % de sus requerimientos normales.

Uso del ácido ursodeoxicólico en el tratamiento de la enfermedad hepática. Existe un especial interés en la terapia oral con ácidos biliares en la enfermedad hepática crónica en los últimos años: a pesar de sus funciones esenciales como detergentes y moduladores de la función de excreción hepática, los ácidos biliares son moléculas citotóxicas y pueden causar muerte celular cuando son suministrados en altas concentraciones. La citotoxicidad está inversamente relacionada con el grado de hidrofilicidad, la cual es determinada por la estructura molecular.

El ácido ursodeoxicólico es un ácido biliar no tóxico muy hidrofílico debido a la presencia de un grupo hidroxilo en la posición beta 7. Los ácidos biliares citotóxicos se retienen y acumulan en el hepatocito en la enfermedad hepática colestásica. Teóricamente, el ácido ursodeoxicólico desplaza a los ácidos biliares tóxicos mediante la competencia que establece con los ácidos biliares endógenos por el transportador. Además de las propiedades coleréticas, que son particularmente beneficiosas en la enfermedad hepática y en especial en el paciente con FQ, se ha reportado un amplio espectro de resultados beneficiosos como cambios favorables en el cuadro clínico, histológico, bioquímico e inmunológico.

Bibliografia

Páncreas

Barros Mott C. Afeccoes Pancreaticas na Infancia. Arq Gastroent S Paulo 1974; 11 (4) : 229-35.

Choudari CP, Nickl NJ, Fogel E, Lehman GA, Sherman S. Hereditary Pancreatitis: clinical presentation, ERCP findings and outcome of endoscopic therapy. Gastroent Endosc 2002; 56 (1): 66-71.

Couper R. Pancreatic Disorders and Cystic Fibrosis. Report of the Working Groups. World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. August 2000

Davenport M. Acute and Chronic Pancreatitis. Indian J Pediatr 2002; 69 (9): 801-7.

De Banto JR, Goday S, Et al. Acute Pancreatitis in Children. Am J Gastroenterol 2002; 97 (7): 1726-31.

Manfredi R, Lucidi V, et al. Idiophatic chronic pancreatitis in children: MR cholangiopancreatography after secretin administration. Radiology 2002 Sept; 224 (3):675-82

Roberts IM. Disorders of the Pancreas in Children. Gastroenterology Clinics of NA 1991; 19 (4):963-73

Sibert Jr. Pancreatitis in Children. Archives Disease Children 1975;50:443-48

Whitcomb DC. Hereditary Pancreatitis: New insights into acute and chronic pancreatitis. Gut 1999; 45: 317-22.

Manifestaciones digestivas de la fibrosis quística

Carroccio A, Pardo F, Montalto G, Lapidrino L, Sousi, M, et al. Use of Famotidine in severe exocrine pancreatic insufficiency with persistent maldigestion on enzymatic replacement therapy. Digestive Disease Science. 1992; 37(9): 1441 - 1446.

Casals Senet T, Nunes Martinez V, Giménez Casco J, Parra Roca J, Estevill Palleja, X. Diagnóstico prenatal de la fibrosis quística en familiares españoles utilizando marcadores del DNA: nuestra experiencia en 1987-1989. An. Esp .Pediatr 1990; 32: 287-292.

De Abreu e Silva F & Dodge J. Guidelines for the diagnosis and management of cystic fibrosis. WHO/HGN/ICF(M)A/GL/ 96.2.1996

Forstner G and Durie P. Cystic Fibrosis in: Pediatric Gastrointestinal Disease. Walker Smith W; Durie P; et al. Philadelphia, Toronto, 2nd ed, Ed BC Decker Inc, 1991: 1179-1197.

Jiménez R., Sagaró E., Trujillo ME, Lazo O, Pérez E. Bases Fundamentales para el Manejo Nutricional del Niño con Fibrosis Quística.. Rev. Med. Post UNAH.1998: 3(2): 167-179.

Kopleman H.R. Cystic Fibrosis in: Pediatrics Gastroenterology. J. Hyams (ed). 1996: 149-185.

Ramsey BW, Farrell PH, Pencharz P. The Consensus Committee. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: A consensus report. Am J Clin Nutr 1992; 55: 108-116.

Rosenstein B & Cutting G. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. J Pediatr 1998; 132: 589-595.

Steven J. Pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis patients before and after fibrosing colonopathy. JPGN 1998; 26: 80-84.

Winklhofer-Roob BM. Oxygen free radicals and antioxidants in cystic fibrosis. The concept of an oxidant-antioxidant imbalance. Acta Paediatr. 1994; 83 (Suppl 395): 49 - 57.

Capítulo 124

Miscelánea

Trini Fragoso Arbelo, Eduardo Sagaró González, María Elena Trujillo Toledo

Vómitos

El vómito es uno de los síntomas de mayor importancia dentro de las enfermedades pediátricas, está presente en casi todas ellas, por lo que podemos afirmar que apenas existe enfermedad infantil en ausencia de vómito en algún momento de su evolución, en algunos casos es tan solo un síntoma acompañante (bronconeumonía), en otros, puede ser el síntoma principal y dominar todo el cuadro clínico como ocurre en la estenosis pilórica.

Se define como la expulsión brusca, con esfuerzo e involuntaria del contenido gástrico más o menos modificado hacia el exterior, habitualmente por la boca, aunque puede ocurrir por la nariz, acompañado de náuseas o no y otros síntomas. Esta definición incluye tanto al vómito de carácter reflexógeno o periférico como al producido por estimulación directa del centro del vómito o central.

Debemos distinguir al vómito de la regurgitación, que se refiere al retorno involuntario y sin esfuerzo de secreciones o alimentos previamente deglutidos hacia la boca o fuera de esta, como ocurre con el reflujo gastroesofágico (RGE).

También debe diferenciarse de la rumiación o mericismo, que es un raro trastorno psicoafectivo y disfuncional caracterizado por la regurgitación voluntaria del contenido del estómago hacia la boca para autoestimulación, muchas veces provocada por los dedos o la lengua, con deglución de ese material regurgitado acompañado de movimientos repetitivos de la cabeza (comportamiento estereotipado) y de trastornos nutricionales.

Para una mejor comprensión de este tema se hace necesario el conocimiento de algunas terminologías acerca del vómito:

Vómito agudo: de comienzo brusco, episodio único, autolimitado, generalmente por cuadros de gastroenteritis viral; aunque un episodio agudo puede ser parte de un vómito recurrente,

Vómito recurrente: 3 o más episodios con patrón crónico o cíclico. Patrón crónico: de bajo grado, leve, casi diario, de 1 a 3 veces al día (baja intensidad y alta frecuencia), predominantemente de causa gastrointestinal. Patrón cíclico: explosivo, pero intermitente, hasta 15 vómitos 2 veces por mes (alta intensidad y baja frecuencia), mayormente de causa extragastrointestinal: renal, metabólico o endocrino.

Síndrome de vómitos cíclicos: vómitos episódicos donde se han excluido trastornos orgánicos por pruebas (ver Trastornos funcionales).

FISIOPATOLOGÍA

El vómito es un acto reflejo y se produce por la excitación de su centro regulador, el centro emético, localizado en la médula oblongada en la parte inferior del fondo del cuarto ventrículo, al que llegan vías aferentes y del que parten vías eferentes.

Las vías aferentes recogen estímulos procedentes del sistema digestivo principalmente a través del vago y del simpático, están formadas, además, por los nervios olfatorio, trigémino, glosofaríngeo, óptico y vestibular, estos llevan los estímulos procedentes de las zonas que inervan.

Excitado el centro del vómito, de él parten estímulos efectores a través de las vías eferentes, que completan el arco reflejo. Están constituidas por los propios vago y simpático, las raíces raquídeas que inervan los músculos abdominales, el frénico (inerva el diafragma) y los esplácnicos que contraen el píloro. Llegado el estímulo efector, estos órganos se contraen bruscamente y se produce el vómito.

Mecanismo del vaciamiento gástrico en el vómito. Primeramente se relajan las porciones altas del estómago, así como las del cardias hasta su cara esofágica, luego una o más ondas peristálticas profundas pasan del cuerpo del estómago hacia la incisura angularis, donde aparentemente terminan o continúan débilmente hacia el píloro. Al nivel de la incisura angularis se produce una fuerte contracción dividiendo al estómago en 2 cavidades, de esta forma se impide el paso del contenido gástrico hacia el antro pilórico y al duodeno. Por último, se contraen fuertemente el diafragma y los músculos abdominales elevando la presión intraabdominal, la cual al actuar sobre la cavidad superior del estómago (en perfecta relajación) determina la expulsión de su contenido hacia arriba, saliendo por la boca al exterior. Como pudimos apreciar, el estómago desempeña un papel pasivo en este último proceso, al actuar principalmente los factores de la musculatura extraesofágica.

DIAGNÓSTICO CAUSAL

Se conoce que el vómito es secundario a múltiples causas, por lo que resulta difícil encontrar lo que lo pueda producir. Para garantizar el éxito, se tendrá en cuenta que se trata de uno de los problemas más complicados de la clínica pediátrica y que cumpliendo con todos los requisitos, no siempre está garantizado el acierto.

En el cuadro 124.1 se intenta esquematizar, en lo posible, las principales causas del vómito, separándolas de acuerdo con su frecuencia en varios períodos de la vida.

Cuadro 124.1. Causa de los vómitos en la infancia según grupo de edades y frecuencia

Lactantes	Niños	Adolescentes
	Frecuentes	
- Gastroenteritis.	- Gastroenteritis.	- Gastroenteritis.
- Reflujo gastroesofágico.	- Infección sistémica.	- Infección sistémica.
- Hiperalimentación.	- Ingestión de tóxicos.	- Ingestión de tóxicos.
- Defectos en la técnica alimentaria.	- Tos emetizante.	- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Obstrucción anatómica.	- Fármacos.	- Apendicitis.
- Infección sistémica.		- Migraña.
		- Embarazo.
		- Fármacos.
		- Bulimia.
	Menos frecuentes	
- Síndrome adrenogenital.	- Intolerancia a las proteínas	- Síndrome de Reye.
- Error congénito del metabolismo.	de la leche de vaca.	- Hepatitis.
- Lesiones del SNC.	- Síndrome de Reye.	- Enfermedad ácido péptica.
- Intoxicación alimentaria.	- Hepatitis.	- Pancreatitis.
- Rumiación.	- Enfermedad ácido péptica.	- Lesiones del SNC.
- Acidosis tubular renal.	- Apendicitis.	- Otitis media.
- Estenosis hipertrófica del píloro.	- Lesiones del SNC.	- Quimioterapia.
- Invaginación intestinal.	- Otitis media.	- Vómitos cíclicos.
	- Quimioterapia.	- Cólicos biliares.
	- Acalasia.	- Cólicos renales.
	- Vómitos cíclicos.	- Cetoacidosis diabética.
	- Migraña.	- Cinetosis.
	- Estenosis esofágica.	
	- Error congénito del metabolismo.	
	- Cetoacidosis diabética.	
	- Cinetosis.	

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Es de gran interés para pediatras y médicos en general el estudio y conocimiento del vómito por su gran valor semiológico. Cuando nos enfrentamos ante un niño con este síntoma, debemos realizar una valoración clínica detallada, procurar un diagnóstico causal y finalmente una conducta terapéutica apropiada.

Se comenzará con un interrogatorio completo a los familiares o cuidadores y hasta al propio niño, cuando sea posible. Los antecedentes patológicos personales siempre deben ser precisados, de igual forma los hábitos alimentarios, la técnica de alimentación y la preparación de los alimentos pueden ser útiles. No menos importante resulta la historia psicosocial del niño y familiares, muchas veces relacionada con la producción del vómito.

La edad en que aparece el vómito permite una mejor comprensión acerca de su causa, puede orientarnos, pero nunca confundirnos, por lo que no se debe asumir simplemente que todos los lactantes que vomitan tienen RGE.

Deben constar en este interrogatorio las características del vómito dentro de las que se encuentran:

- Periodicidad. En la mayor parte de los casos el vómito no guarda periodicidad alguna, es de tipo agudo. En otras puede ser de tipo recurrente con patrón crónico o cíclico.
- Ritmo u horario:

  En relación con la ingesta:

  - Vómito posprandial precoz. Pueden ocurrir durante la alimentación como en la atresia esofágica, o poco tiempo después de terminar como en el RGE. La mayor parte de estos vómitos son funcionales, de naturaleza refleja; aunque pueden verse en algunos tipos de gastritis al ponerse en contacto tempranamente el alimento ingerido con la mucosa alterada.
  - Vómito posprandial tardío. Aparece entre 1 a 4h después de las comidas, como consecuencia de la detención de la peristalsis a niveles bajos del estómago, en la mayoría de los casos existe una lesión o espina irritativa, intrínseca o extrínseca, situada en la vecindad del píloro. Estos vómitos tardíos son preferentemente orgánicos (úlceras gástricas o duodenales). Son de tipo alimentarios asociados casi siempre al dolor, el que se alivia al vomitar.
  - Vómito posprandial ultratardío. A veces 24, 48 y 72h después de la ingestión de alimentos. Son identificables alimentos ingeridos 2 ó 3 días antes. La obstrucción del píloro de causa orgánica puede producirlos, también las úlceras yuxtapilóricas y duodenales complicadas con obstrucción pilórica.

  Sin relación con la ingesta:

  - Vómitos en ayunas. Ocurren al despertarse o momentos después de levantarse. Generalmente mucoso, acuoso o con mayor frecuencia bilioso. Se ven en las afecciones hepatobiliares por reflujo biliar al estómago y en las gastritis. En la hipertensión intracraneal puede ser frecuente el vómito matinal.
  - Vómitos no prandial. Ocurren a cualquier hora, aquí se pueden incluir; los vómitos de tipo central (hipertensión intracraneal, tumores cerebrales) sin relación alguna con el ciclo digestivo. Pueden estar dentro de este grupo los vómitos por alteraciones de otros sistemas: circulatorio, respiratorio, urinario y genital. Vómitos funcionales pueden aparecer a cualquier hora del día o de la noche.
- Intensidad. Generalmente los vómitos intensos pueden ser de causa funcional y paradójicamente un vómito moderado puede obedecer a una causa orgánica con mal pronóstico.
- Aspecto. Factor importante que ayuda al pediatra a deducciones semiológicas con la observación del material constituyente del vómito:
  - Vómito alimentario. Es el más frecuente. Hace pensar con frecuencia en un vómito de mala evacuación, siendo importante analizar simultáneamente el factor horario, ya descrito. Si el alimento parece íntegro, casi sin deglutir, debe obedecer a un reflejo posprandial precoz (RGE, acalasia, gastritis). Si el alimento ya está en fase de digestión, más o menos modificado, corresponderá a un vómito de mala evacuación como se observa en muchas úlceras, tumores benignos o malignos con participación del píloro, también en colecistopatías. El olor del vómito alimentario depende del tiempo de permanencia gástrica, puede ser ácido o rancio (por hiperclorhidria o fermentación) y a veces putrefacto en los tipos ultratardíos.
  - Vómito acuoso. Hace recordar al agua, la cantidad es a veces abundante, se nota la acidez del material vomitado, con olor rancio o ácido. Corresponde a fenómenos de hipersecreción e hiperclorhidria, secundarios a gastritis o a una úlcera gástrica o duodenal actuando como espina irritativa.
  - Vómito mucoso. Son de aspecto viscoso, se observan en esofagitis y gastritis. En cáncer esofágico y gástrico poco frecuente en la edad pediátrica.
  - Vómito bilioso. De color amarillo verdoso y de sabor amargo. Cuando ocurren al final de un vómito alimentario o acuoso, no tiene valor diagnóstico alguno, pues se debe al reflujo de bilis desde el duodeno como consecuencia a los esfuerzos del vómito. Cuando aparecen en ayunas se deben a la regurgitación del contenido duodenal durante la noche frecuente en individuos normales. La

persistencia de estos vómitos y la acentuación de sus características organolépticas deben hacer sospechar trastornos duodenales, hepatobiliares o pancreáticos; en las primeras etapas de la oclusión intestinal pueden también estar presentes.

- Vómito porráceo. Deben su nombre al color verde oscuro parecido al de los puerros, constituido por el contenido del intestino delgado (bilis, jugo pancreático, jugo intestinal, jugo gástrico, alimentos en sus últimas fases de peptonización y secreciones patológicas intestinales), el olor es ligeramente fétido. Casi siempre antecede al vómito fecaloideo, por lo que lo podemos ver en las oclusiones del intestino, también en las peritonitis agudas generalizada.
- Vómito fecaloideo. Constituido por material fecal. Son una rareza en la actualidad por los avances alcanzados en el diagnóstico precoz de la oclusión intestinal, cuadro que con mayor frecuencia lo produce. Las fístulas gastrocólicas pueden desencadenarlos.
- Vómito hemático. Cuando los vómitos resultan muy frecuentes y requieren de muchos esfuerzos, pueden aparecer estrías de sangre o más raro aún pequeña cantidad de sangre pura, además de jugo bilioso que suele acompañarlo; esto no tiene gran valor diagnóstico y es ajeno a la hematemesis donde el vómito es predominantemente hemático.

• Signos y síntomas acompañantes. Puede existir diarrea o estreñimiento, dolor abdominal, fiebre y síntomas respiratorios, no es infrecuente que un niño con dolor abdominal, vómitos y fiebre sea seguido como un cuadro de disalimentación y finalmente diagnosticado como neumonía de localización basal. Se deben buscar signos y síntomas de enfermedades del aparato renal que con relativa frecuencia puede ser la causa del vómito.

Después del interrogatorio se procederá a la exploración física de todos los órganos y sistemas del niño, sin olvidar nunca el diagnóstico sugerido por la historia clínica. En la exploración es obligada la del aparato digestivo sin excluir la de otros sistemas, pues la causa del vómito unas veces será por procesos digestivos y otras por enfermedades respiratorias, renales, entre otras.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Con los datos obtenidos por el interrogatorio y examen físico se consigue en la mayoría de los casos una orientación bastante precisa de la causa del vómito, a pesar de esto, muchas veces se requiere de exploraciones complementarias que se realizarán de forma racional y juiciosa orientadas por los datos anteriores. Se puede realizar hemograma completo con velocidad de sedimentación, ionograma, creatinina y urea, glicemia, a veces aminotransferasas (transaminasas) y amilasa. La ecografía abdominal es un método inocuo y puede ser de gran utilidad, demostrado en el diagnóstico de la estenosis hipertrófica del píloro; las radiografías simples o contrastadas de esófago, estómago y duodeno pueden diagnosticar malformaciones anatómicas congénitas o lesiones obstructivas. Otros estudios imagenológicos como la gammagrafía, tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear, se emplearán en casos bien seleccionados. Si se piensa en una enfermedad péptica, la endoscopia digestiva superior sería útil. La manometría esofágica en trastornos de la motilidad resulta indispensable. Otras pruebas pudieran ser: electroencefalograma y pruebas metabólicas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial presenta una gran variedad de posibilidades, algunas abordadas ya en este capítulo, por lo que solo referiremos las que se consideran más frecuentes y de indispensable conocimiento por parte del médico.

En el recién nacido (RN) pueden aparecer vómitos transitorios, como los que se producen por la ingestión de líquido amniótico o por deglución de secreciones del canal del parto, estos no suelen alarmar y ceden sin tratamiento especial, aunque en ocasiones, por irritación gástrica, pueden volverse especialmente intensos y persistir por varios días.

Anomalías congénitas como la atresia esofágica pueden producir vómitos en estos primeros días de nacido. El 50 % de estos niños presentan otras malformaciones asociadas, generalmente con antecedentes de polihidramnios. Como síntomas cardinales encontramos sialorrea excesiva; tos, cianosis y atragantamiento en los intentos de alimentación, disnea continua o intermitente y un stop al tratar de pasar la sonda nasogástrica. Las otras manifestaciones dependen de la variedad de atresia esofágica existente.

Otras afecciones del tubo digestivo que producen vómitos en el RN son la atresia y estenosis duodenales, íleo meconial (forma clínica de la fibrosis quística), megacolon agangliónico, hernias internas, todas ellas comportándose como cuadros obstructivos dependiendo de la localización anatómica.

De causa extradigestivas, pueden aparecer vómitos por errores congénitos del metabolismo, aunque la presencia de estos trastornos es raro (Cuadro 124.2). Los hallazgos clínicos suelen ser inespecíficos y parecidos a los observados en lactantes con infecciones generalizadas, por lo que ante un RN cuyo estado es grave, debe plantearse la probabilidad de un error congénito del metabolismo,

estos niños son normales al nacer, sin embargo, solo unas horas después del alumbramiento pueden presentar vómitos, rechazo al alimento y convulsiones. En la actualidad, muchos de estos procesos pueden ser detectados durante el período intrauterino.

Cuadro 124.2. Enfermedades metabólicas hereditarias asociadas con vómitos

Metabolismo de las proteínas	*Trastornos lisosomales*
• Trastornos del ciclo de la urea.	• Enfermedad de Colman.
• Fenilcetonuria.	• Enfermedad de Farber.
• Intolerancia a la proteína lysinúrica.	*Otras*
• Hiperlisinemia.	• Acidopatías orgánicas.
• Tirosinemia.	• Hiperplasia adrenal congénita.
• Enfermedad con orinas olor sirope de arce.	
Metabolismo de los carbohidratos	
• Galactosemia.	
• Intolerancia hereditaria a la fructosa.	
• Deficiencia fructosa-1,6-difosfatasa.	

En el lactante, la gastroenteritis es la principal causa de vómito, igual ocurre en los niños mayores y adolescentes. El RGE con bastante frecuencia produce vómito en RN y lactantes. En estas edades, también pueden ser responsables del vómito la hiperalimentación y los defectos en la técnica de alimentación.

Las infecciones localizadas o generalizadas motivan vómitos en el lactante; las principales son: la rinofaringitis, la otitis y la infección urinaria.

Otra causa menos frecuente, pero que siempre debemos tener presente por el peligro que representa es la estenosis hipertrófica del píloro, que no suele estar presente en el momento del nacimiento, pues comienza aproximadamente en la tercera semana de vida, pero puede aparecer durante la primera semana o posteriormente hasta el quinto mes. Clínicamente se caracteriza por vómitos no biliosos progresivos, intermitentes o permanentes; al inicio pueden ser en proyectil o no. La palpación de la masa pilórica es fundamental, puede visualizarse una onda peristáltica gástrica que progresa a lo largo del abdomen tras la toma de leche.

La invaginación intestinal es otra causa que se debe descartar. En un lactante con un diagnóstico tardío puede ser fatal. Es clásica de esta edad, aunque puede verse en otras etapas de la vida. La tríada característica es el dolor, emisión de sangre por el recto (heces en jalea de grosella) y la palpación de la tumoración abdominal. En la mayoría de los casos hay vómitos, que suelen ser más frecuentes al principio.

En el síndrome adrenogenital existe una variante de la deficiencia de 21 hidroxilasa con pérdida de sal, donde los síntomas comienzan poco después del nacimiento, con incapacidad para recuperar el peso al nacer, pérdida progresiva de peso y deshidratación; son llamativos los vómitos con anorexia, y sin tratamiento se produce la muerte en pocas semanas, por lo que siempre se debe pensar en esta enfermedad en lactantes con vómitos, a pesar de no ser de las más frecuentes. El lactante suele tener aspecto normal en el momento del nacimiento, pero en los primeros 6 meses de vida aparecen signos de precocidad sexual y somática; en otras ocasiones, estos signos se hacen evidentes hacia los 4 ó 5 años de edad o en fechas más tardías.

En el niño mayor de 1 año y adolescentes, los vómitos siguen siendo frecuentes y aparecen otras posibilidades diagnósticas que son excepcionales en RN y lactantes. La ingestión de tóxicos, migraña, la enfermedad ácido péptica, pueden ser responsables del cuadro emético. Casi siempre estos vómitos son agudos y secundarios a procesos clínicamente bien definidos.

La cetoacidosis diabética puede pasar inadvertida si no se tiene presente; hay que recordar que se trata de una emergencia médica y requiere de tratamiento en un servicio de cuidados especiales, caracterizada por dolor abdominal, náuseas, vómitos acompañada de deshidratación, debilidad, aliento cetónico (olor a frutas), hiperventilación (respiración de Kussmaul) y puede llegar hasta el coma o la muerte.

Los tumores cerebrales y con más frecuencia los infratentoriales que cursan con hipertensión intracraneal pueden producir vómitos, generalmente matinales que alivian la cefalea que pudiera estar presente. Los cambios de personalidad muchas veces son el primer síntoma en estos pacientes. Los niños pueden mostrarse irritables, hiperactivos, olvidadizos y hasta disminuir su rendimiento escolar. Signos neurológicos focales muchas veces están presentes.

El síndrome de vómitos cíclicos (SVC) es más frecuente en estos grupos de edades, su característica clínica sobresaliente es la aparición de episodios de vómitos recurrentes, explosivos e inexplicables, separados por intervalos de normalidad.

En el adolescente, principalmente en el sexo femenino, la anorexia nerviosa (AN) y la bulimia pueden producir el cuadro emético, no se excluyen edades más tempranas ni el sexo masculino donde también aparece, pero es casi excepcional, la relación mujer-hombre es 10 a 1. El Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos

Mentales (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DMS-IV) establece 4 criterios para la AN:

- Miedo intenso a convertirse en obeso, que no disminuye según se va perdiendo peso.
- Alteración de la forma en que se experimenta el peso, tamaño o forma corporales (por ejemplo, se sienten gordo, aunque están al borde de la emaciación, o creyendo que una parte del cuerpo está "demasiado gorda" aunque sea evidente que pesa menos de lo que debiera).
- Negativa a mantener el peso corporal por encima de un peso mínimo normal para su edad y su altura.
- En mujeres, ausencia de al menos 3 ciclos menstruales consecutivos por lo demás esperables (amenorrea primaria o secundaria).

Por otra parte, son 5 los criterios diagnósticos establecidos por DSM-IV para la bulimia:

- Episodios recurrentes de atracones.
- Durante esas comidas paroxísticas, miedo a no ser capaz de dejar de comer.
- Práctica regular de autoinducción del vómito, del empleo de laxantes o de dietas o ayunos rigurosos para contrarrestar los efectos de los atracones.
- Un mínimo de 2 episodios por término medio de atracones por semana durante al menos 3 meses.
- La valoración de uno mismo se halla sin duda influida por el peso y la forma corporales.

Otras características clínicas nos permiten diferenciar mejor estas entidades, el inicio es más tardío en la bulimia y el peso de los pacientes generalmente es normal o algo elevado; este siempre es bajo en la AN, la amenorrea es típica de la AN, y en la bulimia las irregularidades menstruales. En esta última el riesgo autolítico es mayor.

TRATAMIENTO

La presencia del vómito debe alertar al pediatra, pero nunca precipitarlo al uso de fármacos antieméticos sin antes haber investigado la causa del vómito. Muchas veces, la existencia de este puede ayudar, como ocurre en la ingestión de sustancias tóxicas, donde su presencia promueve la expulsión rápida de estas sustancias.

Los procinéticos están indicados en trastornos de la motilidad, como la domperidona, la metoclopramida y la cisaprida.

En la enfermedad por reflujo gastroesofágico los inhibidores de la bomba de protones han pasado a ser los de primera elección.

En la cinetosis o enfermedad por movimientos, se pueden emplear antihistamínicos como difenhidramina o prometazina.

Los pacientes que reciben quimioterapia o los vomitadores en el período posoperatorio pueden beneficiarse con el empleo de metoclopramida, benzodiacepinas o con los antagonistas 5-HT3 (ondansetron, granisetron), estos últimos útiles también en el tratamiento del SVC.

Conviene recordar que los antieméticos están contraindicados en las gastroenteritis, donde la rehidratación oral o intravenosa contribuirá a su eliminación.

Finalmente, se tratarán todas las complicaciones que pudieran aparecer, como los desequilibrios hidroelectrolíticos y/o ácido base.

Cuerpos extraños en el aparato digestivo

Los niños pueden deglutir gran variedad de objetos que suelen pasar a través del aparato gastrointestinal sin complicaciones. La incidencia máxima de ingestión de cuerpos extraños ocurre entre los 6 meses y los 3 años de edad y la principal causa es el descuido. En los niños mayores, generalmente es accidental. Los niños y adolescentes con retraso mental o alteraciones psiquiátricas constituyen un grupo de riesgo. Se reportan con más frecuencia en varones.

La mayor parte de los informes sobre el cuidado de cuerpos extraños en lactantes y niños se basa en la experiencia acumulada y no en estudios clínicos.

Felizmente, 80 al 90 % de los cuerpos extraños que llegan al estómago se expulsan espontáneamente, 10 al 20 % requieren extracción endoscópica; y el 1 % intervención quirúrgica

De cada 4 enfermos con ingestión de cuerpos extraños, 1 se hospitaliza y la observación se realiza de forma ambulatoria, coordinadamente con el médico de atención primaria, que también es el que orienta y realiza el diagnóstico de la mayoría de los pacientes.

ETIOPATOGENIA

Las monedas parecen ser el objeto favorito que degluten los niños, y explican casi todos los cuerpos extraños esofágicos.

Las baterías en forma de disco (botón) usadas en relojes, calculadoras, cámaras, auxiliares auditivos y juguetes, se han convertido en una causa importante de lesión esofágica de origen cáustico en lactantes y niños.

Teniendo en cuenta su composición química, hay 4 tipos de baterías en forma de disco:

Óxido mercúrico, óxido de plata, óxido de manganeso, litio; todos contienen una solución de potasio o hidróxido de sodio del 20 al 45 %. La lesión de tejido ocurre como consecuencia de necrosis por presión, quemaduras por voltaje bajo, o lesión corrosiva por escape de la solución alcalina.

Los objetos puntiagudos, así como los alargados, constituyen un problema de alto riesgo: explican hasta

el 33 % de las perforaciones relacionadas con la ingestión de cuerpos extraños. Ciertos objetos, como hueso de pollo o espinas de pescado, alfileres rectos y largos, hojas de afeitar y mondadientes, deben considerarse peligrosos. Los sitios de perforación incluyen esófago, asa en C del duodeno, ligamento de Treitz, íleon terminal, válvula ileocecal y colon sigmoide.

Como pauta general, en escolares y adolescentes, los objetos de menos de 5 cm de longitud o 2 cm de ancho pasan de modo espontáneo, para lactantes y preescolares la cifra es de 3 cm de longitud.

La mayor parte de los objetos pequeños y puntiagudos como clavos, tornillos, alfileres rectos y chinches, también pasan espontáneamente. Estudios en animales han mostrado que el intestino se dilata en respuesta al contacto entre la mucosa y un objeto puntiagudo. Esta relajación, combinada con el flujo axial en la luz, tiende a hacer girar a los objetos puntiagudos, lo que disminuye el riesgo de perforación.

Los cuerpos extraños de vidrio, plástico y madera, y las lengüetas desprendibles de bebidas enlatadas, no se visualizan en radiología simple.

El impacto de carne casi siempre ocurre en niños de mayor edad y adolescentes. Los "hot dogs" o los perros calientes son los alimentos que causan este problema con mayor frecuencia. El sitio del impacto es, por lo general, la parte distal del esófago.

Los objetos redondos o cuboides, sin bordes afilados ni prolongaciones, son los menos peligrosos; los objetos puntiagudos así como los alargados, son de alto riesgo. La situación se agrava si son cáusticos o tienen una composición química tóxica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ingestión de un cuerpo extraño de cualquier tamaño puede provocar un acceso de tos y atragantamiento, seguido de dolor retroesternal que cede con su paso al estómago.

Los síntomas que sugieren que el cuerpo extraño está en el esófago incluyen dolor torácico y sialorrea; a veces disnea debida a la compresión de la laringe.

Los objetos que se alojan en el esófago quedan detenidos en una de sus 3 zonas de estrechamiento fisiológico: por debajo del músculo cricofaríngeo; al nivel del arco aórtico; y por encima del diafragma. La permanencia del cuerpo extraño a otros niveles debe hacer sospechar la coexistencia de una enfermedad esofágica.

Una vez en el estómago, del 90 al 95 % de todos los cuerpos extraños ingeridos pasan sin originar síntomas gastrointestinales. La presencia de dolor abdominal, fiebre, vómitos, hematemesis, melena o signos peritoneales, plantea complicaciones, como perforación o hemorragia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe ser sospechado cuando la ingestión de un cuerpo extraño es afirmado por la familia o el niño; por lo que debe realizarse sistemáticamente una radiografía simple de tórax y abdomen frontal y lateral.

Si se trata de una moneda en esófago, la superficie plana se observa en una radiografía anteroposterior y el borde en una vista lateral. Sucede lo contrario si está situada en tráquea.

Si se trata de una batería en forma de disco, en una radiografía anteroposterior muestra una sombra de doble densidad debido a su estructura bilaminar; los bordes redondeados y el sitio de la unión entre el ánodo y el cátodo se puede observar en la radiografía lateral. Siempre se debe realizar la radiografía simple de tórax y abdomen para precisar el tamaño, la localización y orientación del objeto. Los cuerpos extraños radiopacos se diagnostican fácilmente. Se plantea que si se trata de un objeto radiotransparente, puede ser útil la administración de un pequeño volumen de bario diluido. Los mondadientes representan un problema especial, porque es imposible rastrear radiológicamente la progresión de estos objetos a lo largo del tubo digestivo. La ecografía puede revelar la presencia de mondadientes en el abdomen en forma de una línea recta hiperecoica o de un punto brillante hiperecoico con una sombra posterior bien delimitada cuando se visualiza desde su extremo.

La endoscopia del aparato digestivo superior confirma la presencia del cuerpo extraño y permite el diagnóstico de enfermedades predisponentes y lesiones secundarias de la mucosa, así como su extracción (Cuadro 124.3, Figura 125.24 en Endoscopia digestiva superior).

Cuadro 124.3. Indicaciones de extracción endoscópica de cuerpos extraños en el aparato gastrointestinal

- Todos los esofágicos
- Gástricos y duodenales:
  - Si son afilados o puntiagudos.
  - Si más de 5 cm de longitud.
  - Si más de 2,5 cm de ancho.
  - Si contienen sustancias cáusticas.
- Si son romos y están estacionarios:
  - Después de 3 semanas de observación en el estómago.
  - Después de 1 semana de observación en el duodeno.

TRATAMIENTO

El tratamiento habitual de un cuerpo extraño en esófago es la extracción, bajo visión directa, con esofagoscopio. Se debe repetir la radiografía antes de realizar el proceder para tener la seguridad de que el objeto no ha pasado al

estómago. Se plantea que en el transcurso de 24h la mayor parte pasa al estómago de manera espontánea o tras la ingestión de líquidos; por esto, algunos autores recomiendan en el paciente asintomático un intervalo de espera entre 6 y 24h previo a la extracción.

Pueden emplearse diversas técnicas, como endoscopia flexible (Cuadro 124.3), que permite la visualización directa de la mucosa y así observar una lesión subyacente antes de extraer el objeto, o endoscopia rígida. No se debe forzar el objeto hacia el estómago con el endoscopio, por lo que se evitará la técnica con bujía dilatadora. Existe una alternativa para objetos romos como monedas: introducción de una sonda de Foley bajo fluoroscopia más allá de la moneda; a continuación se infla el balón con medio de contraste y con el paciente en posición prona oblicua, se extrae con lentitud el catéter de Foley y el cuerpo extraño a la vez, evitando así que se aspire. Si no es posible desalojarla con tracción uniforme, puede administrarse glucagón 0,05 mg/kg por vía intravenosa, es posible que esto induzca suficiente relajación esofágica para permitir la extracción. Como regla, las monedas de menos de 20 mm de diámetro pasan de modo espontáneo a través del tubo digestivo.

Si se trata de la ingestión de una batería en forma de disco, la conducta es diferente. Debe extraerse de modo urgente, ya que un tiempo de contacto tan breve como 1h puede originar lesiones de la mucosa, y en el transcurso de 4h es posible que ocurra perforación al nivel del esófago. Una vez la batería se encuentra en el estómago, puede utilizarse un método más conservador, debido a que en el transcurso de 72h el 90 % pasa espontáneamente. La presencia estacionaria de la batería en el estómago justifica una extracción urgente.

Para la recuperación endoscópica se utilizan asas de polipectomía, cesta de Dormia o pinzas con diente de ratón; con sedación y anestesia general endotraqueal para lactantes y prescolares y en caso de baterías pueden ser extraídas con una sonda magnética usando fluoroscopia Los objetos puntiagudos y alargados necesitan extracción urgente con gran cuidado de no traumatizar la pared esofágica. Esto requiere orientación axil del objeto, con el borde puntiagudo localizado en posición distal. Cuando sea posible se utilizará un tubo de cobertura y en algunos casos la esofagoscopia rígida puede ser el procedimiento más adecuado. Los alfileres (imperdibles), si son pequeños, abiertos o cerrados, pasarán sin dificultad, sin embargo, si son grandes, abiertos o cerrados, se extraen rápidamente en la forma descrita. Cuando el cuerpo extraño es radiotransparente y se sospecha su ingestión o hay síntomas clínicos de dolor torácico o sialorrea, está indicada la intervención endoscópica urgente. Si el objeto está en la porción cervical del esófago, o se ignora su localización exacta, se insertará el endoscopio con sumo cuidado bajo visión directa. La insuflación adecuada de aire al distender el esófago o la administración de glucagón por vía parenteral para provocar relajación esofágica, facilita la extracción.

El impacto de carne en la porción distal del esófago se debe extraer, pudiendo retrasarse hasta 12 h si la sintomatología lo permite. La sedación leve o la administración de glucagón puede facilitar la expulsión.

Se cree que la disolución de carne con papaína es eficaz, pero no es recomendable, pues es posible que la digestión enzimática afecte la pared esofágica. Se han atribuido 2 muertes por perforación al uso de este compuesto. Una vez que "pasa" la carne, debe efectuarse esofagograma o endoscopia para excluir enfermedad esofágica.

Los dispositivos con quijada en dientes de ratón son mejores para extraer alimentos del esófago, las monedas se extraen mejor con cesta de Dormia, asa de polipectomía o una pinza con quijada de dientes de ratón siempre que haya un reborde o canto. Los clavos, alfileres o tornillos pueden tomarse con pinzas, ya sea con quijada de cocodrilo o con puntas de caucho. Los objetos grandes sin bordes puntiagudos, como bolas de cristal o juguetes, se atrapan mejor en las cestas de Dormia. La elección de algunos de estos dispositivos es una preferencia individual según la experiencia del operador.

Cuando el objeto alcanza el estómago, en la mayoría de los casos, pasará a través del aparato gastrointestinal sin causar lesiones, por lo que únicamente serán extraídos los cuerpos extraños radiopacos: si son cáusticos, de gran tamaño (superiores a 5 cm), susceptibles de migración intraperitoneal o intrahepática (las agujas, por ejemplo) y presentes por más de 10 días.

Cuando el cuerpo extraño es radiotransparente, solamente una endoscopia permitirá localizar el objeto y extraerlo.

Si se decide un método conservador, se mantendrá una dieta normal y se darán instrucciones a los padres para que tamicen las heces. Si después de 5 días no se encuentra el objeto, se obtendrá una radiografía de abdomen que se repetirá cada 5 días hasta que se confirme la expulsión. Los laxantes están contraindicados, puesto que aceleran la motilidad intestinal, aumentando el peligro de perforación.

Si las radiografías seriadas muestran un movimiento progresivo del cuerpo extraño por el tractus intestinal, la

evolución no tendrá complicaciones. Un objeto puntiagudo que permanece más de 5 días en el mismo lugar, puede haber penetrado en la pared intestinal o haberse alojado en un divertículo de Meckel o en el apéndice; en estas situaciones, se requiere intervención quirúrgica. En un paciente ocurrió una perforación letal cuando una batería quedó alojada en un divertículo de Meckel; para documentar la eliminación de las baterías debe efectuarse examen contínuo de las heces o radiografías abdominales seriadas, si persiste más de 5 días en el colon, está indicada la recuperación colonoscópica y si la batería persiste en el intestino delgado y no se mueve durante 5 días o, independientemente de la localización, aparecen síntomas de dolor abdominal o irritación peritoneal, se hace necesario la extracción quirúrgica.

Dado que los cuerpos extraños gástricos tienen tendencia a moverse, debe repetirse radiografía simple de abdomen previo a la realización de la endoscopia, así se evitan procedimientos innecesarios. Antes de intentar extracción, se procederá a la reorientación en el estómago, la captura del objeto mediante el dispositivo de recuperación puede facilitarse al colocarlo a lo largo de la curvatura mayor. Si está disponible, un tubo de cobertura proporciona una medida de seguridad conforme el objeto se extrae en dirección ascendente por el esófago. Los objetos grandes como monedas de 2,5 cm de diámetro deben estar orientadas en el plano frontal para facilitar su paso en dirección ascendente por el esófago. La rotura y hemorragia grave de la mucosa con dolor torácico o abdominal, sugiere perforación del esófago o del estómago.

Se han introducido diversos endoscopios especializados para ayudar a extraer objetos puntiagudos, incluso una pinza para doblar alfileres, las pinzas engrapadoras de Tucker y el dispositivo Clerf-Arrowsmith para cerrar alfileres de seguridad (imperdibles).

En ocasiones, los niños colocan objetos en el recto. Afortunadamente, casi todos se expulsan de manera espontánea por la defecación. Los objetos más grandes o puntiagudos pueden extraerse con el uso de un sigmoidoscopio rígido del tamaño que se utiliza para adultos o un espéculo vaginal y pinza de Kocher. Se requiere sedación con anestesia general profunda para relajar el esfínter anal. Antes de la extracción, es necesario orientar los objetos en el plano vertical. Si un cuerpo extraño está más allá del alcance del sigmoidoscopio, hay 2 opciones: utilizar un colonoscopio, pinzas de recuperación y un tubo de cobertura, o esperar 24 a 48h y permitir que el objeto descienda de manera natural antes de la extracción sigmoidoscópica. Siempre es necesario revisar la mucosa del colon descendente, el sigmoides y el recto, para pesquisar lesión de la mucosa. Se debe recordar que algunos cuerpos extraños requieren extracción quirúrgica.

Los objetos alojados en el esófago deben extraerse con prontitud. Casi todos los cuerpos extraños romos subdiafragmáticos pueden manejarse sin riesgos de complicaciones. La recuperación por medio de endoscopia flexible bajo anestesia general tiene un margen de seguridad bien establecido, constituye el proceder terapéutico de elección y tiene la ventaja de permitir el diagnóstico de lesiones predisponentes o secundarias de la mucosa. Las alternativas para la extracción endoscópica incluyen la técnica de balón con catéter de Foley y la dilatación esofágica con bujías. Nuevamente, no olvidar que algunos pacientes necesitan de la cirugía.

Hemorragia digestiva

Hematemesis y melena

El sangramiento digestivo alto es la expulsión de sangre procedente de una lesión del aparato digestivo desde la boca hasta el ángulo duodenoyeyunal o ángulo de Treitz situado en la cuarta porción del duodeno, y se manifiesta por la salida de sangre roja o negra por la boca en forma de vómito (hematemesis) o bien por el recto en forma de heces de color negruzca (melena), lo cual depende de la localización de la hemorragia, pero sobre todo de su masividad.

En algunas ocasiones, la sangre procedente de la nariz, la boca, o de las vías respiratorias es deglutida consciente o inconscientemente para ser posteriormente vomitada recibiendo entonces el nombre de hematemesis secundaria.

La hemorragia digestiva alta en el niño constituye una emergencia médica en cualquier grupo de edad, que requiere una intervención inmediata por parte del equipo hospitalario, el 85 % ceden espontáneamente, pero aproximadamente el 15 % fallecen por hemorragias masivas si no se diagnostican y tratan con rapidez.

La expulsión de sangre, sea abundante o no en el vómito o en las heces, crea intensa ansiedad en el medio familiar, y el personal médico y paramédico debe saber enfrentar un problema de este tipo, por lo que se debe tener una metodología práctica de acción para la realización del interrogatorio y el examen físico y llegar a un diagnóstico de certeza y tratar al paciente. En la actualidad, disponemos de métodos endoscópicos que aumentan la exactitud diagnóstica en situaciones emergentes, permiten localizar el sangramiento, determinar el origen de la lesión, y tratarla como urgencia.

DEFINICIONES

Hematemesis: vómito de sangre en volumen y características variables, pudiendo ser rojo brillante, en coágulos o parcialmente digerida, como borra de café. El sitio de origen es proximal al ángulo de Treitz.

Melena: deposiciones negras, alquitranadas que deben su color a la existencia de sangre digerida.

Hematoquecia: expulsión rectal de sangre roja oscura acompañada de coágulos en cantidad variable, debe su color a digestión parcial de esta sangre y sugiere sangramiento digestivo por debajo del ángulo de Treitz.

Sangramiento digestivo oculto: escasa cantidad de sangre en heces microscópica, y se confirma utilizando diferentes medios diagnósticos.

PATOGENIA

El sangramiento digestivo se produce por la ruptura de uno o más vasos sanguíneos con la salida de sangre a la luz del tubo digestivo y expulsión por alguno de sus orificios naturales

CAUSA

Las causas más frecuentes de hemorragias digestivas por edades se detallan a continuación y en el cuadro 124.4 se muestran algunas características:

Neonatos:

- Deglución de sangre materna.
- Enfermedad hemorrágica del recién nacido.
- Malformaciones congénitas vasculares.
- Traumatismos.
- Coagulopatías.
- Enfermedad ácido péptica.
- Idiopáticas.

Lactantes:

- Gastritis hemorrágicas.
- Esofagitis.
- Úlcera péptica.
- Duplicación intestinal.
- Malformaciones vasculares.
- Síndrome de Mallory Weiss.
- Enfermedades generales.

Niños y adolescentes:

- Esofagitis.
- Gastritis.
- Úlcera gástrica y duodenal.
- Desgarro de Mallory Weiss.
- Várices esofágicas.
- Síndrome de Peutz Jeghers.
- Traumatismo abdominal (hemobilia y hematoma duodenal).
- Enfermedad de Crohn.

Cuadro 124.4. Hemorragia digestiva en el lactante y niño mayor

Afección	**Cuadro clínico**	**Causa**
Esofagitis péptica	Vómitos, disfagia y falla de medro.	Hernia hiatal.
Várices esofágicas	Asintomático. Esplenomegalia o hepatomegalia.	Reflujo gastroesofágico. Hipertensión portal.
Mallory Weiss	Náuseas, vómitos bruscos.	Incremento de la presión intraluminal.
Enfermedad péptica	Vómitos, dolor, anemia.	Úlcera duodenal o antral.
Esofagitis o gastritis erosiva	Vómitos, dolor, disfagia.	Medicamentos (ASA, AINEs, esteroides), reflujo, estrés.
Gastritis antral	Epigastralgia, vómitos prolongados.	*Helicobacter pylori.*
Hematemesis secundaria	Náuseas, sangramiento nasal.	Sangramiento de nariz, garganta, boca o encías.
Tumor gástrico	Dolor abdominal. Masa palpable.	Tumores benignos y malignos.

DIAGNÓSTICO

En la historia clínica es importante la edad del paciente, entre los antecedentes prenatales y peri natales se debe interrogar por la medicación a la madre previa al nacimiento, como anticoagulantes, anticonvulsivantes, aspirina, que sugieran enfermedad hemorrágica en el recién nacido, trabajo de parto difícil y prolongado asociado a hipoxia o distrés que sugieren predisposición a úlceras.

Precisar que realmente se trate de sangre, pues hay sustancias que pueden confundir el diagnóstico como son algunos vegetales, colorantes utilizados en la elaboración de alimentos, preparados de hierro, bismuto, entre otros.

Se debe determinar que la sangre realmente sea procedente del tubo digestivo y no se trate de epistaxis, procedimientos odontológicos, traumas oronasales.

En el examen físico hay que ser meticuloso, se debe evaluar el estado general del niño: signos de *shock*, signos vitales, evidencia clínica de anemia aguda por palidez de piel y mucosas.

En piel, orientarán al diagnóstico la presencia de hemangiomas, equimosis, petequias, manchas melánicas, estigmas de enfermedad hepática crónica.

Se debe explorar la mucosa nasal y oral buscando zonas de sangrado. En la exploración abdominal, la presencia de esplenomegalia, red venosa por hipertensión portal sugeriría un sangramiento por várices esofágicas o gastropatía portal hipertensiva.

El tacto rectal constata la presencia de melena. Es de gran utilidad pasar una sonda de Levine al estómago, pues nos permite constatar el sangramiento, determinar su cuantía y si es reciente, o activo.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Realizar hemograma y coagulograma. Determinación inmediata de grupo sanguíneo, hemoglobina, hematocrito y coagulograma mínimo.

Cuando se logre estabilizar hemodinámicamente al paciente, se debe realizar una panendoscopia de urgencia para diagnóstico y tratamiento endoscópico y/o médico.

La realización de la panendoscopia superior de urgencia nos permite el diagnóstico de las lesiones y el tratamiento de urgencia, por ejemplo en la hemorragia digestiva por várices esofágicas se puede realizar la esclerosis o la ligadura de las várices esofágicas (Ver figuras 125.25, 125.26, 125,27, 125.28, 125.29; 125.30 de Endoscopia digestiva superior).

El síndrome de Mallory Weiss es el desgarro de la unión gastroesofágica debido a vómitos violentos y reiterados. Después de los vómitos frecuentes, aparece la hemorragia en forma brusca que suele ser leve a moderada, el diagnóstico solo se realiza por endoscopia indicada de manera precoz. El pronóstico en niños es bueno, ya que el sangramiento cede de manera espontánea o con lavados e hipotermia local.

Los hemangiomas gástricos son poco frecuentes y pueden manifestarse desde el período neonatal, aparecen en forma aislada o en conjunto, y pueden asociarse con angiomas en otros órganos, por lo general en el intestino delgado y en la piel, a diferencia de las displasias vasculares del adulto; los hemangiomas ocupan todo el espesor de la pared, lo cual debemos tener en cuenta al realizar tratamientos endoscópicos como láser o electrocoagulación , y ante la duda y el riesgo de perforación se recomienda resección quirúrgica mínima.

Los pólipos gástricos y duodenales del síndrome de Peutz Jeghers, el más frecuente de los síndromes de poliposis en pediatría, se caracteriza por la formación de pólipos hamartomatosos en todo el tubo digestivo a excepción del esófago, produce manchas melánicas en la mucosa de los labios, piel periorificial y pulpejo de los dedos. Los pólipos se manifiestan por hemorragia o dolor provocados por los cuadros suboclusivos de la invaginación secundaria. Los pólipos gástricos y duodenales se manifiestan por hematemesis y melena y cuando están al alcance de la endoscopia se realizarán polipectomías endoscópicas. Para acceder a los pólipos de ubicación yeyuno-ileal se emplea laparotomía con endoscopia simultánea o por yeyunoscopia.

Los tumores gástricos desde el punto de vista clínico se manifiestan por masa palpable obstrucción gástrica o hemorragia, y en términos generales se trata de tumores benignos como los lipomas, o pólipos de varios tipos más a menudo los del síndrome de Peutz Jeghers, leiomiomas, hemangiocitomas y tumores carcinoides. Los de extirpe maligna descritos son musculares, como el rabdomiosarcoma y leiomiosarcoma.

TRATAMIENTO

Está condicionado a la causa que ha motivado el sangramiento (várices esofágicas, gastritis aguda hemorrágica o úlcera gastroduodenal), y depende de la cuantía y del estado hemodinámico que presenta el paciente en el momento que llegue a la institución hospitalaria.

El tratamiento puede ser: médico, quirúrgico y combinado.

Las primeras medidas deben estar encaminadas a estabilizar el estado hemodinámico y evitar el *shock* hipovolémico.

Canalizar inmediatamente una vena profunda para administración de líquidos expansores del plasma (solución salina normal, Ringer lactato, dextrán de bajo peso molecular) y transfusión de sangre o glóbulos.

Si dificultad respiratoria por hematemesis masiva, administrar oxígeno y de acuerdo con la gravedad del niño, valorar intubación endotraqueal para aspirar paso de sangre al árbol tráqueo bronquial.

Monitoreo de los signos vitales: pulso radial, tensión arterial, frecuencia respiratoria, y la diuresis.

Sangramiento digestivo por gastritis o úlcera gastroduodenal: ingreso en una unidad de terapia intensiva si el sangramiento es activo. Suspender la vía oral y colocar sonda de Levine y realizar lavado gástrico cada 3h.

Canalizar vena y uso de inhibidores de la secreción acida gástrica: Antihistamínicos H2: cimetidina o ranitidina o inhibidores de la bomba de protones: Omeprazol.

Cuando se controle el sangramiento, iniciar vía oral con líquidos fríos: leche y cuando tolere vía oral, se retira la hidratación y el trocar y los medicamentos se pasan a vía oral

Enemas evacuantes de solución salina.

Sangramiento digestivo por ruptura de várices esofágicas: es la complicación más dramática en niños con hipertensión portal, las hemorragias en la mayoría de los pacientes son masivas con una alta mortalidad, por lo que es necesaria la hospitalización del paciente en unidad de terapia intensiva. Si se encuentra en área rural o en el área de salud, nunca se debe remitir un paciente con hemorragia digestiva sin darle los primeros auxilios, canalizarle una vena, pasarle expansores del plasma, solución salina o simplemente dextrosa para estabilizarlo hemodinámicamente.

Tan pronto sea posible, administrar transfusión de sangre o glóbulos y pasar sonda de Sensgtaken Blackemore con balón gástrico insuflado, si no tenemos posibilidad de realizar una panendoscopia de urgencia.

Realizar panendoscopia digestiva superior de urgencia lo antes posible, para realizar tratamiento endoscópico: Ligadura o esclerosis de várices esofágicas.

La panendoscopia de urgencia resulta ser un método exacto de diagnóstico en el sangramiento digestivo alto, permitiendo el uso de métodos terapéuticos para su control.

La intervención quirúrgica se reserva para cuando los métodos de cirugía endoscópica sean técnicamente imposibles de realizar o incapaces de controlar el sangramiento activo (ver Hipertensión portal).

Sangrado rectal

El sangrado rectal en niños constituye un síntoma relativamente frecuente, cuya severidad puede variar desde un episodio grave, que pone en peligro la vida del paciente y puede dar al traste con esta, hasta un cuadro que, aunque preocupante para el médico y la familia, sea de carácter más trivial y no cree compromiso vital.

CLÍNICA Y DEFINICIONES

Conceptualmente, entendemos como hemorragia digestiva baja aquella que se origina distalmente al ligamento de Treitz. Definimos como hematoquezia al paso de sangre roja, brillante por el recto, indicando una lesión baja como causa del sangrado. Esta sangre puede preceder o seguir a una defecación, estar mezclada con o envolver la materia fecal e incluso la hemorragia puede ocurrir independientemente del acto de la defecación. La presencia de sangre mezclada con mucus en las heces puede ser indicativa de una lesión inflamatoria o infecciosa; el sangrado en forma de material gelatinoso como "jalea de grosellas" sugiere hiperemia y congestión como sucede en la invaginación intestinal.

El sangrado puede ser oculto, lo que denota la presencia de sangre en tan escasa cantidad, que no es detectable a simple vista. Hay que pensar en esta posibilidad para luego confirmar su presencia mediante pruebas bioquímicas,

Se requiere determinar si la hemorragia digestiva es real o espúrea pudiendo interpretarse como tal la asociada a ingestión de colorantes, fármacos, deglución de sangre materna durante el parto o la lactancia o si la sangre no se origina precisamente en el tubo digestivo.

Es muy importante determinar la magnitud del sangrado y su repercusión hemodinámica. La presencia de otros síntomas acompañantes y la evidencia de sangrado a otros niveles.

El sangrado digestivo bajo requiere, de acuerdo con su gravedad, de un trabajo en equipo y de una valoración diagnóstica y tratamiento rápido.

En 424 colonoscopias realizadas en cerca de 10 años en el Hospital Pediátrico "Juan M. Márquez" se estableció la presencia de 1 o más pólipos en 202 enfermos (47 %). El 16 % de los pólipos estaba ubicado proximalmente al ángulo esplénico. Los pólipos fueron únicos en 68 %. Solo en 7 oportunidades hubo más de 10 pólipos en un solo paciente. Ninguno de los pólipos de esta serie presentó degeneración maligna.

Estos resultados coinciden con los de *Ríos* en Chile y los de *Rivero* en Venezuela, en que los pólipos constituyen la principal causa de rectorragias en la infancia, que su localización más frecuente es en recto y sigmoide y que en su mayoría son únicos y benignos. Aunque la mayoría se localiza en recto y sigmoide es aconsejable examinar el colon en toda su extensión.

CAUSA

A continuación se mencionan y explican las causas más frecuentes de sangramiento rectal:.

- La hemorragia rectal indolora es característica de los pólipos juveniles. Un tacto rectal sospechoso de

la presencia de pólipos tiene valor, aunque de ser negativo no descarta la presencia de estos y el examen e inspección anal es imprescindible para el diagnóstico de la fisura anal y de las lesiones perianales de la enfermedad de Crohn. Si el número de pólipos en un paciente es más de 10, debe considerarse que este es portador de un síndrome de poliposis. Esto tiene una implicación, ya que el riesgo de cáncer aumenta con el número de pólipos. El síndrome de Peutz Jeghers está caracterizado por la presencia de pólipos hamartomatosos asociados a una pigmentación carmelitosa de los labios, la mucosa oral y la piel. El síndrome de Gardner fue descrito en 1950. En él la presencia de cientos a miles de adenomas en el colon se asocia a tumores óseos y de partes blandas.

- Las petequias y la púrpura son indicativas de trombocitopenia y coagulopatía. La púrpura de Schonlein-Henoch presenta lesiones características en los miembros inferiores y los glúteos.
- Las várices hemorroidales internas o externas son raras en la infancia. Se presentan generalmente en casos con hipertensión portal. Se asocian a un patrón vascular de la mucosa rectal en la forma de telangiectasias. Su presencia es independiente de la causa de la hipertensión portal.
- La duplicidad rectal puede confundirse con otras lesiones anorrectales, lo que hace que el diagnóstico se demore en establecerse.
- La invaginación intestinal se instala súbitamente en niños eutróficos, por lo general, con antecedentes de enfermedad respiratoria alta. El motivo de consulta es llanto e irritabilidad ocasionados por dolor a tipo cólico intermitente y la presencia de una masa palpable en el abdomen. Las evacuaciones con sangre son un signo tardío de sufrimiento intestinal que debe ser diferenciado de una disentería por *Shigella*.

" Las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino (EICI) constituyen un espectro de entidades de causa desconocida en el momento actual, aunque parece que en ella juegan un papel tanto factores ambientales como hereditarios, en las que alternan períodos de actividad y latencia y que presentan una amplia gama de síntomas cuya inespecificidad en sus inicios puede demorar el diagnóstico. La hipótesis más aceptada mantiene que un estímulo antigénico (dieta, bacterias), actuando sobre un organismo con una cierta predisposición genética, dispara la activación del sistema inmune de la mucosa, dando lugar al daño intestinal. Estas enfermedades se caracterizan por una incidencia racial variable y una recurrencia familiar positiva en alrededor del 20 %. Es necesario evitar a tiempo que los síntomas pasen inadvertidos para con un diagnóstico oportuno y una adecuada terapéutica mejorar la calidad de vida de estos pacientes y evitar el desarrollo de complicaciones.

- El concepto de EICI engloba 2 entidades bien definidas: la colitis ulcerativa idiopática (CUI) y la enfermedad de Crohn (EC). Hay un tercer grupo que bajo la denominación de colitis indeterminada incluye entidades con manifestaciones comunes a ambas y que, ocasionalmente, al evolucionar, puede ser diagnosticada como alguna de las otras enfermedades inflamatorias antes menciondas. La colitis ulcerosa (CU) compromete el colon y la enfermedad de Crohn (EC) afecta cualquier segmento del aparato gastrointestinal. Debido al carácter transmural de la inflamación, pueden adherirse asas de intestino afecto a otras vísceras y dar lugar a la formación de fístulas. Un tercer grupo, pudiera corresponder a la colitis indeterminada, que se trata de un proceso con manifestaciones comunes a ambas enfermedades y que evolutivamente pudiera identificarse con alguna de ellas. Se sugiere que tanto por la heterogeneidad de sus patrones genéticos y sus hallazgos clínicos y de laboratorio se trata de enfermedades distintas con sintomatología común. El desarrollo de la endoscopia pediátrica ha hecho que de manera efectiva y segura se haga el diagnóstico, visualizando directamente el colon y otros segmentos afectados que estén al alcance del proceder, localizando las lesiones, valorando la extensión del proceso y tomando muestras de biopsia.
- La colitis alérgica es una condición caracterizada por cambios inflamatorios en el colon y recto como resultado de una reacción inmune a la ingestión de proteínas extrañas. Afecta fundamentalmente a lactantes en su primer año de vida. Muchos alimentos han sido asociados al desarrollo de colitis alérgica (trigo, huevo, pescado, soya, etc.), pero el más comúnmente involucrado es la leche de vaca. La leche de vaca tiene más de 25 proteínas potencialmente inmunogénicas; la beta-lactoglobulina es la que más frecuentemente produce este cuadro. Los hallazgos endoscópicos identificados son: eritema focal, friabilidad, y apariencia micropapular. Al estudio de la biopsia no hay signos de cronicidad y se aprecia la presencia de un infiltrado a eosinófilos particularmente en la lámina propia. Es en esencia un trastorno transitorio.
- En nuestro Servicio se estudió una serie de 50 pacientes de diarrea invasiva con presencia de sangre visible en las heces acompañados de fiebre y cólicos o no. De estos solo aislamos agentes patógenos entéricos en el cultivo de heces fecales en 33. La *Shigella* se aisló en 22 casos. Por orden de frecuencia la *Shigella* fue seguida por la *Salmonella* y la *Escherichia coli* enterohemorrágica (ECEH $O1_5 7:H_7$). No hubo casos de amebiasis. Las *Shigellas* son organismos invasores que tienen capacidad para penetrar y multiplicarse

en las células epiteliales del colon y destruirlas. Producen una potente citotoxina que tiene además efectos enterotóxicos. Las especies de *Shigellas*, que son bacilos gramnegativos se dividen en 4 grupos: *S. disenteriae, S. flexneri, S. boydii y S. sonnei.* En nuestro medio el predominante es la *S. flexneri*. El género *Salmonella* incluye más de 2 000 serotipos diferentes. Las cepas de *Salmonella* que causan gastroenteritis tienen la capacidad de pasar de la luz intestinal a la lámina propia y en algunas ocasiones, logran alcanzar los ganglios linfáticos mesentéricos. En una proporción variable y dependiendo del serotipo y de la edad del paciente, pueden producir bacteriemia. La *Escherichia coli enterohemorragica* (ECEH O_{157}:H_7) produce el cuadro clínico de la colitis hemorrágica, que es diferente de la disentería bacilar, ya que la fiebre no es prominente y las deposiciones sanguinolentas son más bien copiosas y no escasas. La ECEH es altamente productora de citotoxinas y es causa de síndrome urémico hemolítico. El diagnóstico de ECEH requiere de técnicas especializadas. Otras causas bacterianas menos frecuentes de diarrea con sangre son el *Campylobacter jejuni* y la *Pleisiomona shigelloide*, entre otros. La amebiasis invasiva está caracterizada por disentería, presencia en las heces fecales de trofozoitos que engloben a hematíes, lesiones típicas de la mucosa colónica y evidencia serológica de infección. Constituye un importante problema de salud en muchos países y es poco frecuente en menores de 5 años. Los niños con amebiasis y desnutrición tienen un alto riesgo para una evolución desfavorable. Otras parasitosis son la tricocefaliasis y la balantidiasis.

- Debido a su exposición directa al medio ambiente y a la rápida renovación celular de su epitelio superficial el aparato gastrointestinal está frecuentemente lesionado en pacientes inmunocomprometidos. Estos pueden presentar diarrea crónica, malabsorción y sangrado, tanto en las inmunodeficiencias primarias (genéticamente determinadas) o adquiridas, ya sea a través de infecciones (SIDA), procesos linfoproliferativos, enfermedades sistémicas o agentes inmunosupresores.
- Las malformaciones vasculares, hemangiomas, angiodisplasias y el síndrome de Rendí-Osler-Weber también son causas de sangrado rectal en la infancia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El sangrado rectal puede presentarse de forma aguda, crónica u oculta.

El sangrado agudo se presenta abruptamente, no está precedido por ningún otro síntoma y se asocia a debilidad, fatiga o dolor. El sangrado crónico se caracteriza por hematoquezia recurrente con anemia o sin ella. Generalmente, en estos casos, el sitio en que se origina la hemorragia es identificable. El sangrado oculto representa un reto diagnóstico y se asocia generalmente a anemia microcítica hipocrómica. Las entidades clínicas que producen sangrado agudo, crónico u oculto se exponen en el cuadro 124.5. Esta clasificación no es excluyente, ya que algunas entidades pueden presentarse de forma indistinta.

Un aspecto clave que hay que tener en cuenta en el diagnóstico del sangrado rectal en niños es la edad. En el diagnóstico diferencial de la hemorragia de las partes bajas del tubo digestivo hay que considerar la edad del paciente, ya que hay entidades propias para cada grupo de edad, aunque algunas causas abarcan todas las edades. El diagnóstico del sangrado digestivo no es fácil y debe considerarse no solo el número de causas, sino la posibilidad de que cada una de ellas ocurra en determinado grupo etáreo, siendo posible entonces seleccionar los estudios diagnósticos adecuados para la identificación de la hemorragia (Cuadro 124.6).

Cuadro 124.5. Sangrado rectal. Formas de presentación

Sangrado agudo	Sangrado crónico	Sangrado oculto
Divertículo de Meckel.	Pólipos.	Telangiectasia.
Invaginación intestinal.	Hemangioma.	Colitis alérgica.
Fisura anal.	Enf. inflamatorias crónicas:	
Infarto intestinal.	- Colitis ulcerosa.	
Enterocolitis infecciosa:	- Enf. de Crohn.	
- Shigellosis	Hiperplasia linfoide.	
- Amebiasis		
Duplicación rectal.		
Schonlein-Henoch.		
Enterocolitis necrotizante.		

Cuadro 124.6. Sangrado rectal. Causas según edad

Recién nacido	Lactante	Preescolar	Escolar
Enfermedad hemorrágica del recién nacido. Enterocolitis necrotizante. Púrpura trombocitopénica congénita. Vólvulo del intestino. Malformación arterio-venosa. Fisura anal.	Intolerancia a las proteínas (leche de vaca y soya). Diarrea invasiva. Invaginación intestinal. Divertículo de Meckel. Fisura anal.	Shonlein-Henoch. Colitis infecciosa. Invaginación intestinal. Divertículo de Meckel. Poliposis. Fisura anal.	Enf. inflamatorias crónicas. Malformaciones vasculares. Divertículo de Meckel. Poliposis. Fisura anal.

En muchas ocasiones, el paciente con sangrado rectal no acude al pediatra, sino al cirujano pediátrico. El tratamiento quirúrgico está indicado en algunas entidades y en enfermos con hemorragia activa sin diagnóstico preciso, o en casos con hemorragia crónica o recurrente que requieran reiteradas transfusiones o ingresos hospitalarios. El cirujano, el gastroenterólogo y el pediatra son parte integrante de un equipo multidisciplinario, que atiende estos casos en centros de alto nivel.

Otra forma de clasificar el sangrado rectal, que tiene importancia a la hora de tomar decisiones terapéuticas, es atendiendo si su causa es quirúrgica o no (Cuadro 124.7). Debemos señalar que las EICI, aunque son tributarias de tratamiento médico, tienen en algunas circunstancias indicaciones precisas para su tratamiento quirúrgico.

Cuadro 124.7. Sangrado rectal

Causas quirúrgicas	Causas no quirúrgicas
Duplicación.	Fisura anal.
Divertículo de Meckel.	Vasculitis.
Vólvulo del intestino.	Enf. inflamatorias crónicas.
Invaginación intestinal.	Diátesis hemorrágica.
Pólipos.	Diarrea invasiva.
Angiodisplasia.	Colitis inducida por la leche.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Aunque la clínica no ha cambiado, en los últimos años los avances en los medios diagnósticos (especialmente la endoscopia) nos permiten precisar con exactitud la localización y causa del sangrado e imponer un tratamiento efectivo

Valoración por el laboratorio: la biometría hemática completa puede ayudar a distinguir entre una lesión hemorrágica aguda o crónica y para determinar la gravedad de la pérdida de sangre y la necesidad de reemplazo su volumen.

El estudio de la coagulación de la sangre es importante, tanto para el diagnóstico de las discrasias sanguíneas como para la preparación del paciente para otros procederes de tipo invasivo.

La proporción entre el nitrógeno ureico y la creatinina en sangre se ha usado para distinguir entre hemorragia de la parte alta y baja del tubo digestivo en niños sin nefropatía.

Valoración radiológica: en niños con endoscopia y gammagrafía previas, que no hayan revelado la causa del sangrado, está indicada la realización de un tránsito intestinal con doble contraste, para evidenciar enfermedades que afectan al intestino delgado.

El colon por enema está indicado en pacientes con el diagnóstico probable de invaginación. En una proporción elevada de estos casos puede también ser terapéutico.

El diagnóstico de invaginación generalmente se hace por ultrasonido.

Valoración por técnicas de medicina nuclear: la gammagrafía intestinal con tecnecio 99 es útil para el diagnóstico del divertículo de Meckel. El radiofármaco se une a la mucosa gástrica y un divertículo de Meckel, que presenta mucosa gástrica ectópica, se visualiza generalmente como un foco bien delimitado y localizado al nivel umbilical. Puede haber tanto falsos positivos como negativos.

Colonoscopia: es el procedimiento de elección en niños con pérdida de sangre de color rojo brillante por el recto. Se ha demostrado su superior efectividad al estudio radiológico del colon. Permite un mejor conocimiento de la enfermedad, visualizar la mucosa del colon en toda su extensión, localizar el sitio y la lesión del sangrado y precisar su diagnóstico a través de la toma de biopsia.

En las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino la colonoscopia tiene indicaciones precisas en el diagnóstico inicial, como en el seguimiento evolutivo de los pacientes. Es útil para el diagnóstico diferencial de

la CU y la enfermedad de Crohn. En ambas entidades, se observan lesiones típicas. La intensidad lesional según el grado de actividad puede ser clasificada en la CU y en la EC.

La colonoscopia está indicada también en pólipos juveniles, poliposis familiar y malformaciones vasculares.

Aunque se reportan complicaciones, solo se encontró 1 paciente con hemorragia importante pospolipectomía, al que hubo que intervenir quirúrgicamente. No hemos tenido casos de perforación. La preparación del colon es muy importante para su realización satisfactoria. Las soluciones evacuantes electrolíticas o con polietilenglicol dan buenos resultados. La colonoscopia está contraindicada en pacientes con colitis fulminante, megacolon tóxico o peritonitis.

La enteroscopia intraoperatoria ha expandido su uso en situaciones de emergencia en pacientes con evidencia de sangrado continuo, en que está indicada la exploración quirúrgica y en las que por este medio se pueden identificar lesiones que no son fácilmente asequibles por métodos convencionales y en los que se puede brindar información valiosa al cirujano del sitio de la lesión.

La polipectomía con el uso de un asa diatérmica a través del endoscopio es segura y eficaz cuando se realiza de acuerdo con las normas técnicas.

Angiografía: está indicada en el sangrado activo, crónico o recurrente no identificado por otros métodos. Su uso en niños tiene tasas de complicaciones mayores que en los adultos.

Dolor abdominal crónico

Apley en 1958 definió el "dolor abdominal recurrente" (DAR) como la existencia de al menos 3 episodios de dolor abdominal durante un período no inferior a 3 meses, de intensidad suficiente para interferir con las actividades normales diarias del niño.

Avances científicos han permitido el desarrollo del diagnóstico y tratamiento del dolor abdominal crónico (DAC), ya que el término DAR constituye la descripción de un síntoma. En un porcentaje elevado (90 %) de los pacientes, no existen anomalías demostrables, ni estructurales ni bioquímica y se considera dolor abdominal funcional, y en el 10 % aproximadamente se puede demostrar algún tipo de alteración orgánica.

El DAC persiste como una molestia frecuente en niños y adolescentes y explica gran número de visitas a pediatras y gastroenterólogos. Aproximadamente entre 4 y 25 % de los niños en edad escolar se quejan de DAC lo suficientemente intenso como para interferir en sus actividades normales.

CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR VISCERAL

Para hablar de dolor abdominal debemos señalar las diferencias que hay entre el dolor visceral producido por los órganos abdominales; del somático, cutáneo o superficial que se identifica con mayor facilidad. El dolor somático suele describirse como agudo y, por lo general, bien localizado y el visceral se describe como sordo, persistente o tipo cólico y está poco localizado. Estas diferencias son atribuibles de manera primaria a la organización neuroanatómica y neurofisiológica del sistema nociceptivo visceral (sensación del dolor). El dolor somático es transportado por fibras tanto A-delta, de conducción rápida, bien mielinizadas, como C, más pequeñas, poco mielinizadas; en tanto el visceral se transporta casi de modo exclusivo por las fibras C, de conducción más lenta y más pequeñas.

Saber que el peritoneo parietal está inervado por nervios somáticos permite apreciar por qué el dolor abdominal, que se origina a partir de estructuras peritoneales parietales, o en zonas adyacentes a ellas está más localizado que el dolor abdominal difuso que proviene de vísceras huecas. Por ejemplo, se puede apreciar por qué el dolor apendicular suele empezar inicialmente como dolor sordo, persistente, localizado en la parte media del abdomen (dolor visceral), pero después avanza hacia el dolor agudo lateralizado en el cuadrante inferior derecho (dolor somático), cuando el peritoneo parietal periapendicular participa en el proceso inflamatorio.

Los receptores de dolor somático y visceral también difieren en cuanto a reconocimiento de estímulos nocivos, lo que origina la percepción final del dolor. En tanto, la sensibilidad y especificidad de las fibras aferentes cutáneas para el dolor es muy alta, la de las viscerales abdominales es mucho menor. Los estímulos primarios para la excitación de nervios viscerales incluyen distensión, torsión, contracción, compresión, estiramiento y sustancias químicas irritantes u hormonas. Las fibras C viscerales permanecen insensibles al corte, aplastamiento, quemaduras y desgarros. En términos mecánicos, se experimenta dolor cuando el músculo liso sufre contracciones isométricas (contracciones vigorosas ante distensión), pero no ante contracciones isotónicas (cuando el diámetro del intestino solo ha mostrado aumento mínimo, con poco incremento de la tensión del músculo), como por el paso del quimo por el peristaltismo.

Los receptores viscerales de la mucosa también tienen capacidad de respuesta a diversas sustancias químicas, entre ellas, serotonina, bradicinina, prostaglandinas, histamina, sustancia P y ácido clorhídrico. La estimulación visceral que produce dolor abdominal puede ocurrir como resultado de un estímulo único de ese tipo, aunque en casi todas las situaciones clínicas, por lo general, se requieren varios estímulos. Por ejemplo, en la úlcera péptica, es probable que el estiramiento de tejidos subyacentes consecutivo a inflamación y edema, el espasmo muscular resultante, así como la irritación química por el ácido clorhídrico, contribuyan al dolor. En la comprensión del dolor abdominal tienen importancia algunos datos embrionarios; su localización es un resultado directo del origen embrionario de los diversos órganos abdominales.

Los órganos impares intrabdominales y que se forman al inicio como estructuras de la línea media producen sensaciones de dolor percibidas en la línea media, mientras que los órganos pares, formados bilateralmente, refieren el dolor a uno u otro lado. Por tanto, la porción distal del esófago, el estómago, el duodeno, el hígado, sistema biliar y páncreas, que se derivan inicialmente del intestino anterior embrionario y reciben inervación a partir de los segmentos T5 a T9, dan por resultado dolor que se experimenta de modo primario en la porción media del epigastrio desde la apófisis xifoides hasta el ombligo.

Las estructuras formadas a partir del intestino medio, que comprenden la mayor parte del intestino delgado, el apéndice, la parte ascendente del colon y los 2 tercios proximales de la porción transversal de este último, reciben inervación a partir de los segmentos T8 a L1, y originan dolor de modo primario que se experimenta en la región periumbilical. Lo que resta de la parte transversal del colon, el colon descendente y el rectosigmoide están inervados a partir de los segmentos T11 a L1 y producen dolor en la parte media inferior del abdomen, desde el ombligo hasta la sínfisis del pubis. Los riñones, los ovarios, y las trompas de Falopio son estructuras bilaterales y reciben inervación a partir de T10 a L1 por separado de cada lado; por tanto, la lesión que afecta estas estructuras produce dolor lateralizado en la porción media a inferior izquierda o derecha del abdomen.

Esto nos explica por qué la mayor parte del dolor intestinal se observa de modo difuso en la línea media, si bien el alargamiento o estiramiento intestinal extenso ha dado por resultado localización en los 4 cuadrantes del abdomen. El dolor esofágico muestra localización más específica, porque no ocurre ese alargamiento tubular profundo, conservando una distribución más segmentaria de fibras nociceptivas, lo que hace que el dolor de la parte media del esófago tenga localización retroesternal, mientras que el de la parte distal está localizado en el apéndice xifoides. Por otra parte, el peritoneo parietal y los músculos, huesos y estructuras cartilaginosas relacionados, también conservan una organización segmentaria más restringida, y cuando se afectan, el dolor abdominal tiene localización más precisa.

En cada segmento espinal, los cuerpos celulares en la lámina V del asta dorsal, que reciben información relativa a dolor visceral, también reciben información desde fibras periféricas somáticas. Junto con otras intercomunicaciones somatoviscerales, esto origina el fenómeno de dolor referido, cuyos datos característicos son hiperalgesia cutánea e incremento del tono muscular segmentario de la pared abdominal adyacente. El dolor referido es mucho más localizado, lo que depende del patrón de dermatoma más específico relacionado con cada segmento espinal, del cual surge el nervio; además, es muy útil para localizar el origen del dolor abdominal y llegar al diagnóstico. Como ejemplos tenemos el dolor hepático y biliar, que es referido con frecuencia hacia el hombro y la región escapular derecha; el dolor pancreático que se refiere hacia la espalda y el dolor cardíaco, que lo hace hacia el hombro y la cara medial del brazo izquierdo.

En resumen, el dolor abdominal puede constar de cualquiera de los componentes que siguen o de todos: dolor visceral, somático y referido, en dependencia del proceso morboso, o pueden aparecer de forma secuencial según el proceso morboso. El dolor visceral también suele relacionarse con las respuestas autónomas secundarias de inquietud, sudoración, náuseas y palidez debidas a las ramificaciones centrales de las fibras nociceptivas a través de las áreas talámicas hacia el sistema límbico y la corteza frontal. Un conocimiento exhaustivo de la organización neuroanatómica y fisiológica del sistema nociceptivo visceral para la percepción de dolor abdominal, es muy útil en el estudio clínico y diagnóstico del paciente con dolor abdominal.

CAUSA

Las causas funcionales son las más frecuentes, aproximadamente entre el 80 y 90 % de los pacientes. Debido a las numerosas causas del DAC debemos recordar las siguientes (ver capítulo correspondiente):

- Dolor abdominal crónico funcional (DACF).
- Esofagitis por reflujo.
- Enfermedad ácido-péptica.
- Constipación.
- Parasitismo intestinal.

- Intolerancia a la lactosa.
- Ingestión excesiva de fructosa y sorbitol.
- Alergia gastrointestinal.
- Bezoares.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Procesos hepatobiliares y pancreáticos.
- Tumores abdominales: linfoma intestinal, teratoma quístico del ovario.
- Epilepsia abdominal.
- Intoxicación por plomo.
- Porfiria.
- Dolor músculo esquelético.
- Afecciones nefrológicas, hematológicas y ginecológicas.

Surge una nueva clasificación en Roma para el diagnóstico de los trastornos funcionales gastrointestinales en la infancia, que los agrupa en 5 grandes síndromes teniendo en cuenta la localización referida del dolor, la relación con las comidas o la defecación y su patrón de presentación.

Según los criterios de ROMA II, se diferencian al menos 5 grandes síndromes en el DACF pediátrico: dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable, dolor abdominal funcional, migraña abdominal y aerofagia (ver Trastornos funcionales gastrointestinales).

DIAGNÓSTICO

Hasta hace pocos años se consideraba que el DAC era un diagnóstico de exclusión, que era necesario realizar todas las investigaciones para descartar posibles causas orgánicas capaces de producirlo, lo que en la práctica diaria, era la realización de innumerables pruebas diagnósticas con resultados negativos, algunas altamente invasivas, por lo que consideramos que es más lógico comenzar por una historia clínica y examen físico exhaustivo y adecuado en las que se investiguen la existencia de antecedentes, síntomas y signos llamados de alarma que nos orienten a realizar las investigaciones adecuadas.

El gran avance en el campo de la gastroenterología, proporcionado por el perfeccionamiento continuo de procedimientos endoscópicos, ha permitido la identificación precisa de muchos trastornos del tubo digestivo. Ahora puede utilizarse la endoscopia digestiva alta, junto con procedimientos radiográficos, para establecer de manera adecuada un diagnóstico en la mayoría de los pacientes con DAC.

Se deben seleccionar los pacientes con dolor abdominal crónico debido a que se plantea que solo del 10 al 20 % tienen patología orgánica y predomina la patología funcional. Sin embargo, si el dolor se localiza en epigastrio, o sea en un sitio distante del ombligo, acompañado de síntomas dispépticos y hay antecedentes familiares de enfermedad ulcerosa péptica, debe considerarse fuertemente la endoscopia como parte de una valoración diagnóstica adicional. Además, debe considerarse una valoración por ultrasonografía abdominal, aunque esta tiene utilidad limitada en el diagnóstico del dolor abdominal crónico, pero es útil para investigar trastornos de las vías biliares y páncreas.

Antes del advenimiento de la endoscopia sistemática, durante el decenio de 1970, quien atendía a un niño con dolor abdominal, estaba limitado de manera primaria a estudios radiográficos con contraste y ultrasonografía en un intento por llegar a un diagnóstico clínico. Los procedimientos de endoscopia digestiva alta eficaces y seguros en niños han mejorado mucho las habilidades diagnósticas de médicos y gastroenterólogos para muchos enfermos que se presentan con dolor abdominal crónico.

En adolescentes que experimentan síntomas dispépticos hay muchas más probabilidades de encontrar patología en las endoscopias que en procedimientos radiográficos con contraste. En la mayoría de las series estudiadas, los principales hallazgos endoscópicos fueron enfermedad ulcerosa péptica, esofagitis, gastritis o duodenitis.

La nodularidad del antro es un dato característico de gastritis antral, relacionada con infección por Helicobacter pylori. En un estudio sin controles, se halló Helicobacter pylori en 26 % de los niños cuyo dolor los despertaba por la noche al menos 2 veces por semana.

En manos experimentadas, la endoscopia digestiva alta puede efectuarse sin riesgos en los pacientes pediátricos. Es posible obtener información diagnóstica útil, así como llevar a cabo diversas intervenciones terapéuticas con eficacia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para realizar un diagnóstico diferencial lo más correcto posible del DAC deben diferenciarse las causas funcionales de las orgánicas digestivas y extradigestivas (Cuadro 124.8), teniendo en cuenta que en un paciente con episodios funcionales previos puede aparecer un episodio orgánico; o bien una crisis dolorosa orgánica se exterioriza con síntomas evidentemente psíquicos o neurovegetativos, por lo que es necesario una anamnesis exhaustiva, una exploración física general no solo del abdomen con tacto rectal y los exámenes complementarios necesarios para tratar de llegar a un diagnóstico.

Cuadro 124.8. Causas de dolor abdominal crónico orgánico

Causas	Características clínicas	Prueba diagnóstica de certeza
Esofagitis	Dolor epigástrico con ardor retroesternal subesternal.	Endoscopia digestiva superior o biopsia.
Enfermedad acidopéptica	Epigastralgia intensa y acidez, antecedentes de ingestión de medicamentos.	Endoscopia digestiva superior, pesquisa de *H. pylori*.
Parasitismo intestinal: (Ascariasis, strongyloidiasis, necatoriasis y tenias, *Giardia lamblia, Dientamoeba fragilis, Blastocystis hominis*, entre otros)	Dolor difuso, distensión abdominal, acidez, diarreas, flatulencia.	Estudio parasitológico de heces para helmintos y protozoarios. Aspirado duodenal.
Constipación	Antecedentes de retención fecal con encopresis, cuerda cólica, fecalomas.	Interrogatorio, examen físico con inspección anal y tacto rectal.
Intolerancia a carbohidratos: Lactosa Fructosa Sorbitol	Síntomas relacionados con la ingestión de lácteos, exceso de jugos de frutas y dulces endulzados con sorbitol. Distensión abdominal, diarreas, borborigmos, flatulencia.	Pureba del aliento (hidrógeno espirado). Supresión de la dieta del azúcar ofensor: lácteos, frutas y sorbitol (vehículos de medicación oral, dulces, caramelos, goma de mascar, ingrediente de pasta dental y en la gelatina de las cápsulas).
Alergia alimentaria	Dolor abdominal, vómitos en relación con proteínas de leche de vaca, trigo.	Pruebas de supresión y provocación.
Enfermedad inflamatoria intestinal: Colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC). Colitis microscópicas.	Dolor en hipogastrio en la CU y dolor periumbilical o en fosa ilíaca derecha, asociado a diarrea en la EC.	Radiografía con doble contraste del intestino delgado en especial de íleon. Colonoscopia con ileoscopia y biopsias.
Infección bacteriana: *Yersinia enterocolítica* (YE). *Clostridium difficile* (CD).	Dolor abdominal periumbilical y diarrea crónica con mucus en el CD y con lesiones similares a EC en la YE.	Estudio bacteriológico de las heces. Colonoscopia con biopsias.
Bezoares	Dolor abdominal, distensión, halitosis, vómitos, anorexia, alopecia, masa palpable en epigastrio.	Radiografía abdomen simple, y contrastado de estómago y duodeno; ecografía y gastroscopia.
Colelitisis	Dolor en hipocondrio derecho con dispepsia.	Ecografia de vesícula.
Quiste del colédoco	Dolor en hipocondrio derecho y masa palpable.	Ecografía o tomografia computarizada de hipocondrio derecho.
Pancreatitis crónica	Dolor persistente y vómitos.	Amilasa, lipasa y ecografía de páncreas.
Epilepsia abdominal	Antecedentes familiares y convulsiones en el paciente con dolor seguido de somnolencia posterior.	Electroencefalograma y en la crisis dolorosa y tras la privación de sueño.
Intoxicación por plomo	Dolor abdominal vago, constipación.	Niveles séricos de plomo y coproporfirina III en orina.
Porfiria	Dolor intenso desencadenado por fármacos, ayuno o infecciones.	Porfirinas en orina.
Tumores abdominales: Linfomas. Teratoma quístico del ovario.	Dolor abdominal difuso o en fosas ilíacas derecha o izquierda con pérdida de peso.	Radiografia del intestino delgado y ecografía pélvica.

Criterios diagnósticos del dolor abdominal funcional:

- Características del dolor:
  - Comienzo insidioso o gradual.
  - Localización mesogástrica o periumbilical.
  - Presentación paroxística (en ocasiones a la misma hora siempre).
  - No relación clara con las comidas o el ejercicio.
  - Interrumpe la actividad normal diurna.
  - No interrumpe el sueño.
  - Cronicidad (más de 3 meses).
- Antecedentes frecuentes:
  - Inadaptación escolar.
  - Mala relación con los compañeros de escuela.
  - Cambio de domicilio.
  - Separación de un familiar (divorcio, viaje, ingreso en escuela).
  - Enfermedad grave de padres o hermanos.
  - Muerte de un familiar próximo.
  - Problemas familiares (diversos).
- Exploración física y complementarios básicos:
  - Trastornos neurovegetativos, signos de ansiedad, eretismo aórtico, onicofagia.
  - Exploración clínica normal.
  - Tacto rectal negativo.
  - Ausencia de parásitos y sangre en análisis de heces.
  - Análisis de orina normal, incluyendo cultivo.
  - Hemograma y velocidad de sedimentación globular (VSG) normales.
  - Ecografía abdominal normal.
  - Debe descartarse intolerancia a la lactosa.

Signos de alarma para pensar en una causa orgánica en un dolor aparentemente funcional:

- Historia familiar de úlcera péptica.
- Historia familiar de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Crisis de dolor seguida de somnolencia.
- Dolor nocturno, que despierta al paciente.
- Dolor acompañado de vómitos, diarreas o estreñimiento.
- Incontinencia fecal intermitente.
- Irradiación a hombro, espalda, escápula, genitales o piernas.
- Asociación con fiebre, exantema o artralgias.
- Dolor no umbilical y bien localizado.
- Comprobación de retardo pondoestatural.
- Rectorragia.

TRATAMIENTO

Lo principal en el tratamiento es una adecuada coordinación entre la asistencia primaria y la especializada, con criterios similares o comunes para contribuir a aumentar la seguridad de los pacientes y su familia en lo benigno del proceso, evitando la ansiedad que supone la constante realización de pruebas y las múltiples visitas a las consultas.

Existen múltiples alternativas terapéuticas en el abordaje del DAC, aunque los resultados a veces son desalentadores. Es bien conocido, que con una buena valoración clínica, los estudios diagnósticos indispensables y la explicación detallada a la familia de las características del proceso, se puede conseguir una mejoría notable de los síntomas y en la mayoría de los casos la remisión completa.

Recientes estudios de metaánalisis demuestran que existen evidencias suficientes que comprueban la utilidad de los inhibidores de la secreción ácida gástrica en el tratamiento de la dispepsia funcional; de antagonistas serotoninérgicos como el pizotifeno para el tratamiento de la migraña abdominal y de cápsulas de aceite de menta con recubrimiento entérico para el tratamiento del síndrome del intestino irritable.

No existen evidencias que apoyen el tratamiento del DAC con medidas dietéticas como la administración de suplementos de fibra o la restricción de lactosa.

Estos mismos estudios demuestran la eficacia de la terapia conductual-cognitiva en el tratamiento del DAC, por lo que se recomienda la intervención de los servicios de salud mental pediátrico en el cuidado de estos niños, máxime si se tiene en cuenta que existen estudios que han demostrado que los adultos, que siendo niños padecieron DAC, tienen una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos, fundamentalmente de tipo ansioso.

En resumen, en la dispepsia funcional se recomienda el uso de inhibidores de la secreción ácida gástrica. La dieta abundante en fibra y grasa es recomendada para el síndrome de intestino irritable. En el dolor abdominal funcional, se recomienda la terapia conductual cognitiva mediante la intervención del servicio de salud mental infantil en el cuidado de los pacientes; y en la migraña abdominal se recomiendan los antagonistas serotoninérgicos como el pizotifeno. En la aerofagia se recomienda la no ingestión excesiva de goma de mascar ni bebidas efervescentes y atender los estados de ansiedad y estrés.

Constipación

La constipación constituye entre el 3 y el 5 % de las consultas de la Atención Primaria y, entre el 10 y el 25 % de las especializadas. La prevalencia depende de la población estudiada.

La constipación es un síntoma, no un diagnóstico, y se define como demora o dificultad en la defecación, presente por 2 o más semanas, teniendo en cuenta modificaciones en la frecuencia, volumen, peso, consistencia o dificultad de expulsión de las heces.

Los criterios de constipación más aceptados son los siguientes:

- Frecuencia menor de 3 defecaciones por semana.
- Peso de las heces menor de 35 g diarios.
- Esfuerzo al defecar en más del 25 % de las ocasiones.
- Heces duras, secas, en más del 25 % de las ocasiones.
- Sensación de evacuación incompleta en más del 25 % de las veces.

La continencia fecal es la capacidad del organismo para saber el momento en que está llena la ampolla rectal, para discriminar si el material presente incluye heces formadas o líquidas, o gases, y para retener dicho material hasta que sea conveniente su expulsión.

Las estructuras principales que la gobiernan son el esfínter anal externo, el músculo puborrectal, el esfínter anal interno y el recto.

Los factores que regulan la continencia fecal y facilitan la defecación son la alta zona de presión del conducto anal, los mecanismos sensitivos y reflejos del ano y del recto, las propiedades viscoelásticas del recto, el volumen y la consistencia de las heces.

Las heces pueden ser detenidas por contracción del esfínter externo y del músculo puborrectal.

El material fecal se expulsa por una combinación de aumento de la presión intrabdominal producido por cierre de la glotis, fijación del diafragma y contracción de los músculos del abdomen, con relajación de los esfínteres anales interno y externo y contracciones del recto.

Encopresis. Es la expulsión involuntaria de heces formadas, semiformadas, o líquidas, que se advierte en la ropa íntima del niño en presencia de constipación funcional después de los 4 años de edad.

Incontinencia fecal. Es la expulsión de heces en presencia de una lesión orgánica (malformación anal, cirugía, traumatismo anal, mielomeningocele y algunas enfermedades musculares).

La constipación se puede deber a causas orgánicas, las menos frecuentes, debidas a trastornos anatómicos del colon y zona anorrectal, o a trastornos del tránsito intestinal (pseudoobstrucción crónica intestinal); y el 95 % de los casos se deben a estreñimiento funcional crónico (psicógeno o por hábito).

CAUSAS

Estreñimiento funcional en el 95 % de los pacientes

Estreñimiento neurógeno:

- Enfermedad de Hirschprung.
- Seudoobstrucción intestinal crónica:
  - Miopatía específica.
  - Degeneración de ganglios o nervios.
  - Displasia intestinal neuronal A y B.
- Trastornos de la médula espinal
  - Mielomeningocele o tumor.
- Parálisis cerebral, hipotonía.

Estreñimiento secundario a lesiones anales:

- Grietas o fisura anal.
- Localización anterior del ano.
- Estenosis y atresia anales.
- Traumatismo anorrectal.

Estreñimiento secundario a trastornos endocrinos y metabólicos:

- Hipotiroidismo.
- Acidosis renal.
- Hipercalcemia.
- Diabetes insípida.
- Porfiria.

Estreñimiento inducido por fármacos:

- Metilfenidato.
- Vitamina D.
- Fenilhidantoina.
- Hierro, bario, bismuto.
- Imipramina.
- Fenotiazinas.
- Anticolinérgicos.
- Antiácidos.
- Opiáceos.

Otras causas:

- Intoxicación por plomo.
- Botulismo.
- Esclerodermia.
- Ciego móvil.

Constipacion funcional crónica

CUADRO CLÍNICO

Surge por lo común después de un problema agudo mal tratado, como por ejemplo una fisura anal. Una defecación dolorosa puede ser el comienzo de retención de las heces. En algunos niños, puede ser consecuencia de cambios en la dieta, en el entorno (problemas familiares, nacimiento de un hermano, reposo absoluto en cama, cuadros de deshidratación o febriles). Otros síntomas frecuentes son dolor abdominal, anorexia, rechazo al uso del retrete y rituales. El estreñimiento puede generar ansiedad y causar un fuerte impacto emocional en el paciente y su familia.

Se reportan heces voluminosas, rectorragia, prolapso rectal y encopresis. Incontinencia urinaria diurna en 20 % y

enuresis en 33 %; infección urinaria recurrente en el 10 % de las niñas. No se informan trastornos nutricionales.

Abdomen distendido, con masas palpables a nivel del hipogastrio debido al acúmulo de las heces, con distensión de la pared rectal (megarrecto) o de todo el colon (megacolon). Al tacto rectal se encuentra una ampolla ocupada con materia fecal.

PATOGENIA

La fisiopatología exacta en niños no es conocida. No se explica por un solo mecanismo, probablemente jueguen papeles factores constitucionales y hereditarios, como la motilidad lenta intrínseca y factores psicológicos. Predisposición genética con historia familiar positiva.

Cuando la defecación es dolorosa, el niño evita defecar y es un retenedor de heces; el recto se adapta al contenido y poco a poco desaparece la urgencia para expulsarlas, al repetirse la situación se reacumulan en el recto volúmenes cada vez mayores de materia fecal, se exponen a su acción secante y se convierte en un círculo vicioso.

Enfermedad de Hirschprung (megacolon agangliónico congénito)

Es quizás la causa orgánica más frecuente en el período neonatal, y debe descartarse en cualquier edad, en todo niño, adolescente y adulto con constipación intensa. Se caracteriza por la ausencia congénita de células ganglionares en los plexos mientéricos y submucosos del aparato gastrointestinal.

Es rara, la incidencia es aproximadamente de 1 en 5 000 nacidos vivos. La proporción masculino-femenino es 4 veces mayor y esta diferencia en incidencia sexual es más pronunciada en las formas de segmento largo.

La aganglionosis se extiende hasta el colon sigmoide en el 75 % de los niños, en el 25 % segmentos más largos. En el 10 % de los pacientes abarca todo el colon y a veces llega hasta el intestino delgado.

El riesgo de aparición de la enfermedad en los hermanos de un niño afectado es mayor con la forma extensa de la enfermedad, o si la paciente es femenina y el hermano es varón. La recurrencia familiar de la enfermedad de Hirschsprung es generalmente atribuida a herencia multifactorial, pero existe evidencia que sugiere que los raros casos de aganglionosis total pueden estar sujetos a transmisión autosómica.

La confirmación del diagnóstico se realiza más precoz si se conoce la enfermedad, se dispone de manometría ano-rectal y con la mejoría de las técnicas histoquímicas (acetilcolinesterasa), que tiñen las fibras nerviosas anormales.

En la mayoría de los niños afectados, hay un retraso en la primera evacuación de meconio, y en muchos casos, hay síntomas de obstrucción intestinal, con vómitos y distensión abdominal al tercer día de nacido. Un modo de presentación importante, particularmente en la primera infancia, es con enterocolitis: se palpa una gran masa fecal en el cuadrante inferior izquierdo, pero el tacto rectal muestra ausencia de heces.

En algunos niños, el grado de obstrucción es menos severo y los síntomas pueden ser menos marcados, con predominio de distensión abdominal y constipación, con diarrea intermitente y deficiencia en el crecimiento y desarrollo. Estos pacientes generalmente tienen aganglionosis de segmento corto y el diagnóstico puede que no se haga hasta la vida adulta.

Ensuciamiento y heces voluminosas, ambas características comunes en el estreñimiento funcional, no son indicios de esta enfermedad, aunque en la aganglionosis de segmento ultracorto estos síntomas pueden ocurrir. En el examen del recto, los pacientes con aganglionosis clásicamente tienen un canal anal y ampolla rectal de calibre pequeño, lo contrario de aquellos con constipación funcional, en quienes el recto es frecuentemente voluminoso; aunque los pacientes de segmento ultracorto pueden nuevamente causar confusión, pudiendo existir impactación fecal.

La manometría anorrectal y la biopsia rectal por aspiración son los indicadores más sencillos y fiables. La exploración con enema de bario es útil para determinar la extensión de la aganglionosis preoperatoriamente y para evaluar otras enfermedades que se presentan con obstrucción de la porción baja del intestino.

Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento definitivo es quirúrgico, de ahí la importancia del diagnóstico diferencial.

Otra causa que debemos tener en cuenta para el diagnóstico diferencial es la posición anterior del ano, o ano anterior, para lo que es útil realizar el índice ano-genital (Cuadro 124.9).

Cuadro 124.9. Índice ano-genital

Índice	Normal	Patológico
vulva-anal/ ano-coxis	0,34 - 0,36	0,29
escroto-anal/ ano-coxis	0,46 - 0,54	0,42

Su disminución puede ser causa de constipación, más frecuentemente en niñas que en niños a cualquier edad. No es significativamente diferente entre los diversos grupos de edad, lo que sugiere que la posición anal no cambia con el crecimiento.

Se ha demostrado que el ciego móvil es causa de constipación crónica severa que puede asociarse a dolores abdominales causados por la volvulación de su mesenterio, con enlentecimiento del retorno venoso y disminución del péptido intestinal vasoactivo (VIP). Puede asociarse también a síntomas de vasoconstricción periférica. El diagnóstico se realiza mediante un estudio radiológico de colon por ingestión, donde se observa el ciego pélvico (grados I, II y III). En estos pacientes se debe realizar tratamiento quirúrgico mediante la cecopexia eliminando la constipación.

El tacto rectal es imprescindible para descartar malformaciones congénitas anorrectales, como estenosis por membranas anales y tumores como el teratoma sacrocoxígeo.

La manometría anorrectal mide la presión del esfínter anal interno mientras se infla un balón en el recto. En los individuos normales, la distensión por balón rectal conduce a una relajación refleja del esfínter anal interno. En la enfermedad de Hirschprung, este reflejo está consistentemente ausente.

Se debe indicar en las siguientes situaciones:

- Enfermedad de Hirschprung (ultra-corto).
- Constipación crónica rebelde al tratamiento.
- Evaluar la capacidad esfinteriana voluntaria e involuntaria y sensibilidad rectal en la incontinencia fecal.
- Alteraciones en la sensibilidad rectal y en la presión del esfínter anal interno.
- Algunos trastornos neurológicos (parálisis cerebral, espina bífida).
- Para valorar integridad del esfínter anal externo (poscirugía).
- Para biorretroalimentación (Biofeedback anorrectal).
- Anismo o contracción paradójica del suelo pélvico.

Otras pruebas: Tránsito colónico con marcadores radiopacos, electromiograma del esfínter anal y puborrectal; endosonografía anal, defecografía, excreción de metano (CH4) en aire espirado (Fig. 124.1).

PREVENCIÓN

La acción preventiva debe iniciarse por la orientación a los padres de los hábitos de defecación normales y la instauración de medidas dietéticas. Debe insistirse en la importancia de una adecuada ingesta de líquidos, en evitar el consumo excesivo de leche y en los beneficios de una dieta equilibrada rica en fibra.

No hay consenso en la utilidad de la fibra vegetal en el tratamiento de la constipación. Se recomiendan las frutas y vegetales por su contenido en azúcares no absorbibles y fibra. También es beneficioso en la incontinencia fecal, que tiene heces poco consistentes.

En cualquier edad, pueden producirse episodios transitorios de estreñimiento, no debiendo emprender tratamientos vigorosos (estimulación mecánica, desimpactación digital, enemas) que podrían perpetuar el cuadro. Es frecuente que el trastorno de defecación se inicie por el dolor producido por una lesión anal. Deben tratarse enérgicamente la dermatitis perianal, fisuras anales, criptitis, celulitis perianal para evitar el establecimiento de un ciclo de dolor-retención-dolor.

La fibra vegetal es un conjunto de macromoléculas (polímeros fibrosos) que forman parte de la pared celular vegetal y que no son digeribles por las enzimas digestivas del hombre. Todas son polisacáridos, menos la lignina que es un complejo aromático. Mejora la retención de agua y constituye un sustrato para la proliferación bacteriana intestinal. La fibra dietética se clasifica según la solubilidad en agua y sus efectos fisiológicos parecen depender de su solubilidad en agua o no.

Las fibras solubles en agua incluyen pectinas, gomas, mucílagos y algunas hemicelulosas contenidas en avena, frutas, vegetales y legumbres; y las fibras insolubles en agua incluyen a la celulosa, lignina y algunas hemicelulosas contenidas en cereales no refinados, salvado de trigo y trigo entero. Dietas altas en fibras producen deficiencias de calcio, zinc, hierro, cobre, magnesio y fósforo.



Fig. 124.1. Evaluación del niño con constipación crónica

La dosis diaria en gramos en niños es igual a edad en años + 5 y en adultos es igual a 30 g.

El consumo de fibra promedio en los países en desarrollo es de 25 g, el peso de las heces es de 400 g y el tiempo de tránsito es de menos de 40h, mientras que en los países occidentales el consumo es de 5 g, el peso de las heces es de 150 g y el tiempo de tránsito es de más de 72h.

El incremento de fibra en la dieta puede prevenir la hernia hiatal, hemorroides y várices producidas por hiperpresión intrabdominal; y la enfermedad diverticular del colon, la apendicitis y el cáncer de colon producidos por hiperpresión intraluminal.

TRATAMIENTO

Casi todos los niños con estreñimiento crónico, con encopresis o sin ella, se benefician de un plan organizado y preciso. El tratamiento quirúrgico es poco frecuente; por lo que el tratamiento no quirúrgico incluye diversas formas de modificación conductual y métodos psicológicos, teniendo como meta eliminar la impactación fecal, evitar que reaparezca, y estimular hábitos de defecación regular.

El tratamiento es global, y posee 4 fases que incluyen: entrenamiento; desimpactación; evitar que se reacumulen heces y reacondicionar los hábitos normales del intestino.

Las medidas terapéuticas deben adaptarse al grado y severidad del estreñimiento y a la existencia de encopresis o no. Los pacientes con una constipación simple pueden requerir únicamente medidas dietéticas, evitando los hábitos dietéticos indeseables y las dietas bajas en fibra. Debe recomendarse una adecuada ingesta de líquidos y añadir frutas y vegetales a la dieta. Durante los primeros meses de vida estas medidas deben aplicarse con precaución, pues la fermentación puede producir una excesiva distensión gaseosa.

En casos de constipación más prolongados, además de las medidas dietéticas y un entrenamiento intestinal, puede ser necesario el empleo de dosis bajas de laxantes.

Cuando el estreñimiento cursa con megarrecto y encopresis, el esquema terapéutico debe ser más rígido; y los objetivos iniciales son mantener el recto vacío para disminuir el tamaño rectal, incrementar la sensibilidad rectal a la distensión; y evitar la encopresis. La fase inicial es la desimpactación rectal mediante enemas hipertónicos de fosfatos (2/día) hasta obtener una evacuación sin heces sólidas. En caso de fecalomas de gran tamaño y dureza, pueden ser necesarios enemas de aceite mineral, alternando con los de fosfatos.

La siguiente fase terapéutica tiene como objetivo prevenir la reacumulación de heces retenidas y la reaparición de la encopresis. Para ello deben indicarse laxantes osmóticos o estimulantes (lactulosa, senna), o aceite mineral en dosis altas. Los procinéticos deben asociarse a un programa de medidas dietéticas (dietas ricas en fibra o suplementos de fibra en niños mayores) y a un programa de entrenamiento de hábitos de defecación, 1 ó 2 veces al día, preferentemente después de las comidas, para aprovechar el reflejo gastrocólico, dedicando un tiempo prudencial (5 a 15 min) a los intentos de defecación completa.

También puede ser útil el refuerzo verbal y las recompensas selectivas ante los buenos resultados y el cumplimiento del régimen terapéutico, evitando siempre el castigo.

Los pacientes que necesitan la intervención del psiquiatra o psicólogo son aquellos en los que existe alteración severa en varias áreas de la actividad del niño, mala dinámica familiar o ambas.

Entre el 30 y 50 % de los niños con encopresis se recuperan antes del año del tratamiento y entre el 48 y 75 % antes de los 5 años.

En los casos que no responden a este régimen terapéutico, puede ser beneficioso el biofeedback manométrico. Esta técnica se realiza con el mismo equipo utilizado con fines diagnósticos y tiene como objetivo mejorar la sensibilidad de percepción rectal y enseñar al niño a evitar la contracción paradójica del esfínter anal externo. El procedimiento es indoloro, sin riesgos, y consigue una mejoría sostenida. Los niños con incontinencia fecal voluntaria sin megarrecto, no responden a esta terapéutica y requieren evaluación y tratamiento psiquiátrico.

Los laxantes orales deben continuarse por 3 meses para que el intestino distendido recupere parte de su función y se establezcan los hábitos de defecación regular:

- Extracto de Malta (Miel Karo): 5 a 10 mL en 2 a 4 oz de agua o jugo de frutas, 2 veces/día o 7,5 a 30 mL en la fórmula total del día o 5 a 10 mL en cada tercer biberón.
- Leche magnesia: 1 a 3 mL/kg/día en 1 ó 2 dosis.
- Aceite mineral: Igual a la leche magnesia.
- Lactulosa: 1,3 g/kg/día (máximo 20 g).
- Sorbitol: Igual a la leche magnesia.
- Polyetylene-glycol (PEG) 4 000: 10 g/m2/día ó 0,7 g/kg/día

Desimpactación fecal:

- Enemas de fosfato hipertónico: monosódico o disódico (Normacol).
  Dosis: 1 a 2 enemas son suficientes para limpieza del colon y recto. El desequilibrio hidroelectrolítico puede observarse como complicación.
  Frascos de 60 mL: 2 a 7 años. Frascos de 130 mL: mayores de 7 años o con peso superior a 20 kg. Lactantes: 30 mL/5 kg de peso.
- Enemas de solución salina isotónica. Son poco eficaces. No está indicado el uso de enemas de agua jabonosa ni de agua corriente.

- Por vía oral o por sonda, solución salina isotónica: 14 a 40 mL/kg/h, hasta 23h. Previa administración oral de metoclopramida, 5 a 10 mg.
- Aceite mineral o agentes osmóticos orales para reblandecer y licuar la masa fecal.

Otras soluciones:

- Polyethylene-glycol de peso molecular 4 000 (PEG): Dosis: 5 L/1,73 m^2 de superficie corporal en 3h, o 25 mL/kg/h en 3h.

  El Polyethylene-glycol se puede preparar con la siguiente fórmula:

  Cl Na ..... 1,46 g
  SO_4Na_2 ..... 12,90 g
  ClK ..... 0,75 g
  CO_3NaH ..... 1,68 g
  PEG 400 ..... 64 g
  Agua destilada .... 1 000 ml
  Tiene 277 mOsm/L (isotónica con el plasma)

Polyethylene-glycol (PEG) 4000 a dosis de 1-1,5 g/kg/día por vía oral durante 3 días es usualmente efectivo en el tratamiento del impacto fecal.

En resumen, una defecación dolorosa puede ser el comienzo de la retención de heces.

Los niños son muy susceptibles a cualquier cambio en el ambiente habitual.

Las pruebas diagnósticas no son necesarias y se reservan para afecciones severas.

Es muy difícil de tratar, requiere tiempo prolongado de los médicos y familiares, y lo más importante es la cooperación del niño, por lo que debe ser atendido por el médico de la Atención Primaria.

Solo aquellos en los que comenzó desde recién nacidos, y en los que tienen mayor edad y no mejoran, deben ser remitidos a centros especializados para diagnóstico y tratamientos más selectivos.

Trastornos funcionales gastrointestinales

Los trastornos funcionales gastrointestinales se pueden definir como una combinación variable de síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes, que no pueden ser explicados por anomalías estructurales o bioquímicas. La frecuencia es variable. Hay pocos estudios epidemiológicos por ser pacientes generalmente ambulatorios, en adultos se plantea entre 35 y 40 %.

Los criterios básicos para su inclusión son los siguientes: síntomas crónicos o recurrentes al menos por 3 meses; los síntomas no pueden ser atribuidos a otra enfermedad digestiva tras una adecuada revisión médica.

Basados en la sintomatología y las anomalías motoras de los distintos segmentos digestivos se dividen en 6 grandes síndromes para los adultos y en 4 para la edad pediátrica y así es como surgen los criterios de ROMA, actualmente vigentes para estos trastornos funcionales.

Los pacientes con estos trastornos constituyen un reto para el médico general integral, el pediatra y el gastroenterólogo, por su elevada prevalencia y dificultades terapéuticas y por su costo económico para el Sistema de Salud.

La actuación del médico general integral (MGI) es muy importante, tanto por el examen clínico como por su proximidad al entorno social y familiar que posibilitará un conocimiento más exacto de las condiciones psicológicas estresantes y de otro tipo que desencadenan los episodios sintomáticos. La buena relación médico-paciente es una de las medidas terapéuticas esenciales y el MGI es el más adecuado para esta tarea.

Consideramos que esta temática de una forma breve y la ausencia premeditada de esquemas complejos de trazados manométricos y electromiográficos, es útil para el cuidado de estos trastornos.

En el cuadro 124.10 se muestran los 4 grandes grupos con sus subgrupos que se expondrán a continuación:

Según los criterios de ROMA II, se diferencian al menos 3 grandes síndromes en los trastornos relacionados con el vómito en la edad pediátrica: regurgitación del lactante, síndrome de rumiación del lactante y síndrome de vómitos cíclicos (Cuadro 124.10).

Cuadro 124.10. Trastornos funcionales gastrointestinales (ROMA II)

G. Trastornos funcionales pediátricos
G1. Vómitos
G1a. Regurgitación del lactante.
G1b. Rumiación del lactante.
G1c. Síndrome de vómitos cíclicos.
G2. Dolor abdominal
G2a. Dispepsia funcional.
G2b. Síndrome intestino irritable.
G2c. Dolor abdominal funcional.
G2d. Migraña abdominal.
G2e. Aerofagia.
G3. Diarrea funcional
(También llamada diarrea del niño pequeño, diarrea crónica inespecífica, colon irritable de la infancia).
G4 Trastornos de la defecación
G4a. Disinergia del lactante.
G4b. Constipación funcional.
G4c. Retención fecal funcional.
G4d. Incontinencia fecal no retentiva.

Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ, Staiano A. Childhood functional gastrointestinal disorders. Gut 1999;45(suppl II):1160-68.Vómitos

Regurgitación del lactante

La regurgitación es el retorno involuntario y sin esfuerzo de secreciones o alimentos previamente deglutidos hacia la boca o fuera de esta.

En el lactante, posiblemente sea debido a la inmadurez de la motilidad gastrointestinal. Es un ejemplo de reflujo gastroesofágico (RGE) y se considera un hecho fisiológico, por lo que su existencia no implica necesariamente presencia de enfermedad; pero puede convertirse en una entidad patológica y producir daño hístico o inflamación (por ejemplo, esofagitis, apnea obstructiva, enfermedad reactiva respiratoria, aspiración pulmonar o falla en el crecimiento), en estos casos se le denomina enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

Criterios:

- Regurgitación 2 o más veces al día por 3 o más semanas.
- No existen náuseas, hematemesis, aspiración, apnea, falla del crecimiento o posturas anormales.
- La edad tiene que ser entre 1 a 12 meses de edad y por demás saludable.
- No hay evidencias de enfermedades metabólicas, gastrointestinales, o del sistema nervioso central que expliquen los síntomas.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Los volúmenes del material regurgitado suelen ser pequeños, entre 15 y 30 mL, aunque pueden ser mayores. A diferencia del vómito, los episodios de regurgitación sorprenden al niño y a los cuidadores, no se asocian a ningún tipo de dificultad y tras estos episodios el lactante parece estar feliz, aunque posiblemente hambriento. El estado nutricional en estos niños nunca se ve afectado.

La prematuridad, el retardo en el desarrollo, las anormalidades congénitas de la orofaringe, del tórax, de los pulmones, del sistema nervioso central, del aparato gastrointestinal y la alergia a la leche de vaca con eczema acompañante, se consideran factores de riesgo.

La ERGE debe ser sospechada cuando observamos falla del crecimiento, hematemesis, sangre oculta en heces, anemia o rechazo a comer.

Pueden ser consecuencias físicas de trastornos emocionales la regurgitación crónica, saciedad precoz, rechazo al alimento, llanto excesivo y falla en el crecimiento en algún momento.

TRATAMIENTO

Por tratarse de una situación habitual y transitoria, en un lactante con regurgitación y por lo demás, sano, no está justificado el uso de medicamentos; el tratamiento estará encaminado a modificar el estilo de vida y tranquilizar a los padres.

Se debe elevar 15 cm la cabecera de la cuna y se pondrá al niño en posición prona, posición esta muy discutida por su asociación con la muerte súbita infantil, algunos recomiendan la ventrolateral derecha.

Los alimentos deben ser espesados y los volúmenes alimentarios más pequeños. Se evitarán aquellos alimentos que contribuyan a la relajación del esfínter esofágico inferior favoreciendo de este modo la aparición del reflujo.

Los inhibidores de la secreción ácida son útiles en el reflujo patológico, pero recordemos que en este capítulo nos referimos a los trastornos funcionales, o sea, al reflujo fisiológico o funcional del lactante, que no requiere el uso de medicamentos para su cuidado. Solo en situaciones donde la motilidad intestinal esté alterada, como un vaciamiento gástrico retardado, se utilizarán drogas para mejorarla.

Síndrome de rumiación del lactante

Es un raro trastorno psicoafectivo caracterizado por regurgitación voluntaria y habitual del contenido del estómago hacia la boca, muchas veces provocado por los dedos o la lengua, con deglución del material regurgitado acompañado de movimientos repetitivos de la cabeza y trastornos nutricionales.

Se ha observado en asociación con el síndrome de Sandifer, que se caracteriza por la inclinación típica de la cabeza como consecuencia de la esofagitis producida por un reflujo gastroesofágico. Estos movimientos de la cabeza se realizan para reducir el dolor asociado al reflujo ácido o para la protección de las vías aéreas.

La deprivación sensorial y/o emocional es característica, por lo que ocurre en niños institucionalizados y en lactantes en cuidados intensivos. En niños normales con poco afecto de sus madres.

La rumiación o mericismo puede ser de tipo psicógeno, como ocurre en los lactantes con poco afecto materno y, por lo general, con desarrollo normal. La otra variedad es por autoestimulación, esta aparece en niños de cualquier edad con retraso mental incluso en presencia de padres afectivos.

Cuando observamos al niño en el acto de la rumiación podemos hacer el diagnóstico, pero esto nos resulta difícil, porque puede cesar la rumiación cuando se percata que lo observan.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El síndrome de rumiación del lactante es definido por al menos 3 meses de comportamiento estereotipado, que comienza con contracciones repetidas de los músculos abdominales, diafragma y lengua. Culmina en

regurgitación del contenido gástrico hacia la boca, el cual es vomitado o remasticado y redeglutido; y 3 o más de los criterios siguientes:

- Comienzo entre 3 y 8 meses de edad.
- No responde al tratamiento de ERGE, drogas anticolinérgicas, restricción de las manos, cambios de fórmulas y alimentación por gavage o gastrostomía.
- No se acompaña por signos de náuseas o distrés.
- No ocurre durante el sueño ni cuando el lactante está interactuando con individuos de su entorno.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe estar dirigido a los cuidadores y al niño, con asesoramiento a los padres e incluso terapia familiar, tratando de crear un ambiente confortable en la alimentación e influir en el mejoramiento de los sentimientos hacia el niño, si tenemos en cuenta que el poco cariño de los padres hacia ellos puede ser la causa del trastorno.

En retardados mentales, una alimentación adecuada puede no ser suficiente, en estos casos se necesita de psicoterapia de tipo conductual, dirigida al esfuerzo positivo de la conducta alimentaria correcta y al esfuerzo negativo de la rumiación. A menudo se utilizan técnicas aversivas.

Está indicado también el tratamiento del reflujo, aquellos pacientes que no respondan al tratamiento médico pueden ser sometidos a técnicas quirúrgicas antirreflujo que generalmente eliminan los síntomas.

Síndrome de vómitos cíclicos

El síndrome de vómitos cíclicos (SVC) fue descrito por primera vez en 1861 por *H. C. Lombard* en París y por *Samuel Gee* en Londres en 1882, 6 años antes de que describiera magistralmente la enfermedad celíaca, en 1888.

A pesar de que se describió hace más de un siglo, todavía se desconoce su causa, patogenia y diagnóstico, lo que ha despertado el interés en gastroenterólogos pediatras por el estudio de este enigma pediátrico vigente.

Se caracteriza por episodios estereotipados de vómitos recurrentes, explosivos e inexplicables separados por intervalos de completa normalidad.

Afecta principalmente a niños, aunque puede aparecer en adultos, existen reportes del cuadro clínico desde los 6 días de nacido hasta los 73 años, el sexo femenino es el más afectado.

Parece ser más común de lo que inicialmente se pensó, estudios recientes han reportado prevalencia del SVC 5 veces mayor que la enfermedad celíaca.

ETIOPATOGENIA

Se desconoce la causa y patogénesis del SVC. Se sospecha que sea producido por múltiples estímulos (estrés, infecciones, sobreexigencias, algunos alimentos). Cuando la suma de ellos excede cierto umbral, en pacientes con trastornos del eje cerebrointestinal, desencadenan una respuesta exagerada de los mecanismos normales de defensa y aparece el episodio.

Varias causas fueron propuestas en el pasado: migraña abdominal, trastornos metabólicos en la oxidación de los ácidos grasos, mutaciones del ADN mitocondrial, atopía, psicodinámica alterada y epilepsia abdominal. Recientemente se han sumado otras posibilidades: trastornos de la motilidad gastrointestinal, desórdenes del metabolismo de la mitocondria y factor de liberación de corticotropina inducido por el estrés, que altera la motilidad gástrica y secreción intestinal.

CUADRO CLÍNICO

El SVC suele aparecer durante la niñez, con más frecuencia entre los 2 y 7 años de edad, en los adultos generalmente en la tercera y cuarta década de la vida. Producido por infecciones (catarro común, sinusitis), situaciones de estrés placentero o no, agotamiento físico; los alimentos como el queso y el chocolate pueden desencadenar los ataques.

Son episodios recurrentes de náuseas y vómitos severos, similares entre sí, sin causa que lo justifique. De inicio y resolución brusca, otros experimentan pródromos de minutos a horas dados por hiperactividad, angustia y sensación de malestar.

Los vómitos aparecen generalmente durante la noche o la madrugada, pueden durar horas o días, habitualmente entre 1 y 4 días, aunque otros persisten durante 14 días; la duración es uniforme en el 85 % de los casos. En la mitad de los pacientes la recurrencia es regular (cíclica), varias veces por mes o varias veces por año. Entre las crisis los pacientes están libres de síntomas.

El niño puede estar pálido, asustado, desconectado de su entorno provocado por el estado nauseoso permanente. El agotamiento al que conducen los vómitos tan frecuentes llevan al niño a un estado de postración y letargia, cuando son muy copiosos, causan trastornos electrolíticos y deshidratación.

Criterios diagnósticos esenciales:

- Una historia de 3 o más períodos de náuseas agudas e intensas y vómitos que no remiten, de horas o días de duración, con intervalos libres de síntomas de semanas o meses.
- No existen enfermedades gastrointestinales, metabólicas, estructurales del sistema nervioso central, o bioquímicas que justifiquen el cuadro clínico.

Criterios diagnósticos de apoyo:

- Patrón estereotípico (cada episodio es similar en cuanto al momento de aparición, intensidad, duración,

frecuencia, signos y síntomas asociados en el mismo individuo).
- Autolimitado (los episodios se resuelven espontáneamente sin tratamiento).
- Síntomas asociados: Náuseas, cinetosis, dolor abdominal, fotofobia, cefalea, fotofobia.
- Signos asociados: Fiebre, deshidratación, palidez, salivación excesiva, diarrea, retraimiento social.

Existe un subtipo de SVC denominado síndrome de Sato, que es más severo y se acompaña de hipertensión y letargia intensa. Se describen niveles elevados de ACTH, ADH, cortisol, prostaglandina E2 y catecolaminas séricas y urinarias al comienzo de los episodios.

La epilepsia es 10 veces más frecuente en pacientes con el SVC. Las cefaleas migrañosas se presentan en el 11 % de los niños afectados, más del doble que el de la población en general. El intestino irritable es mucho más frecuente en estos pacientes y familiares. Son niños moralistas, dedicados, agresivos, entusiastas y competitivos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La exclusión de las posibles enfermedades subyacentes, constituye un verdadero desafío para el médico, como ocurre en otros trastornos funcionales, pero para ello no hay que hacer un estudio exagerado de las causas orgánicas.

Deben ser excluidas dentro de las enfermedades gastrointestinales la enfermedad ácido-péptica, la pancreatitis recurrente, la obstrucción intestinal intermitente y la pseudoobstrucción crónica intestinal. En el grupo de enfermedades metabólicas y endocrinas el feocromocitoma, la insuficiencia adrenal, la diabetes mellitus, la deficiencia de enzimas del ciclo de la urea, la acidemia propiónica y la porfiria. Otras a diferenciar serían los tumores del tallo cerebral, la migraña abdominal, la uropatía obstructiva, la disautonomía familiar y el síndrome de Munchausen por poderes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE VÓMITOS CÍCLICOS Y VÓMITOS CRÓNICOS

Con el objetivo de mejorar la detección de esta afección, se han establecido criterios cuantitativos para diferenciar el vómito cíclico del vómito crónico. Se trata de 2 criterios: la intensidad pico (número máximo de vómitos por hora) y la frecuencia (número promedio de episodios por mes) (Cuadro 124.11).

Estos criterios cuantitativos refuerzan el patrón cualitativo de las crisis de vómitos intermitentes, separados por intervalos de salud, que Gee originalmente empleó para caracterizar el SVC.

Cuadro 124.11. Criterios cuantitativos que diferencian el patrón cíclico del crónico

	Patrón cíclico	**Patrón crónico**
Intensidad pico	4 o más vómitos por hora	Menos de 4 vómitos por hora
Frecuencia	2 o menos episodios por semana	Más de 2 episodios por semana

TRATAMIENTO

La cura y el tratamiento ideal del SVC se desconocen, no se han realizado ensayos clínicos controlados que evalúen la eficacia de los medicamentos utilizados. El tratamiento terapéutico está sustentado en la experiencia personal de algunos investigadores y en los casos reportados en la literatura.

Tiene como objetivo disminuir el número y la severidad de los episodios y ayudar a los niños a convivir con su enfermedad.

Se debe individualizar en cada paciente y dependerá de la fase en que se encuentre la enfermedad. La profilaxis medicamentosa (Cuadro 124.12) se utilizará en los intervalos libres de síntomas, siempre y cuando las crisis sean tan frecuentes o severas como para justificar el uso diario de medicamentos; incluye además la reducción de los factores que desencadenan los ataques. La terapeútica abortiva (Cuadro 124.13) se iniciará cuando hayan pródromos reconocidos, siempre previo al inicio de las náuseas. En aquellos pacientes que no pueden ser prevenidos se comienza con el tratamiento de la crisis (Cuadro 124.14) lo más rápido posible. Se pueden utilizar inhibidores de la secreción ácida para proteger la mucosa esofágica y el esmalte dental. Los desequilibrios hidroelectrolíticos serán tratados si están presentes.

Cuadro 124.12. Terapia profiláctica

Medicamento	**Dosis oral diaria**	**Mecanismo**
Propranolol	0,6-1,5 mg/kg/día 2-3v/día	Antimigraña
Ciproheptadina	0,25-0,5 mg/kg/día 2-3v/día	Antimigraña
Amitriptilina	0,5-2 mg/kg/cada hora	Antimigraña, antiepiléptico
Fenobarbital	2-3 mg/kg/cada hora	Antimigraña
Eritromicina	20 mg/kg/día, 3v/día	Procinético

Cuadro 124.13. Terapia abortiva

Medicamento	Dosis	Mecanismo
Ketorolac	0,5-1 mg/kg/cada 6h (<30mg) i.v.	Antimigraña (AINE)
Sumatriptan	25-50 mg oral, 20mg nasal (>40 kg)	Antimigraña ($5HT_{IB/ID}$Agonista)
Rizatriptan	5-10 mg oral (>40 kg)	Antimigraña ($5HT_{IB/ID}$Agonista)
Frovatriptan	2,5 mg oral (>40 kg)	Antimigraña ($5HT_{IB/ID}$Agonista)
Diazepan	5-10 mg por vía rectal	Anticonvulsivante

Cuadro 124.14. Tratamiento agudo*

Medicamento	Dosis i.v.	Oral	Mecanismo
Ondansetrón **	0,3-0,4 mg/kg	0,15-0,3 mg/kg/c 4-6h	Antagonista $5HT_3$
Granisetrón	10 ug/kg/c 4-6h		Antagonista $5HT_3$
Lorazepan	0,05-1 mg/kg/c 6h	0,05-0,1 mg/kg/c 6h	Sedación, antiansiedad
Clorpromazina***	0,5-1 mg/kg/c 6-8h		Sedación, antiemético
Difenhidramina	1 mg/kg/c 6h		Sedación, antiemético
Ketorolac	0,5-1 mg/kg/c 6h		Analgesia (AINE)
Morfina	0,1-0,2 mg/kg/c 4h		Analgesia

* Hidratación y electrólitos si necesario.
** Se puede asociar con lorazepan.
*** Se puede asociar con difenhidramina.

Dolor abdominal

Surge una nueva clasificación en ROMA para el diagnóstico de los trastornos funcionales gastrointestinales en la infancia que los agrupa en 5 grandes síndromes teniendo en cuenta la localización referida del dolor, la relación con las comidas o la defecación y su patrón de presentación.

Según los criterios de ROMA II, se diferencian al menos 5 grandes síndromes en el dolor abdominal crónico funcional (DACF) pediátrico: dispepsia funcional; síndrome de intestino irritable, dolor abdominal funcional, migraña abdominal y aerofagia (Cuadro 124.10).

El grupo de trabajo pediátrico consideró por consenso no incluir el cólico infantil ni el dolor abdominal recurrente (DAR) como un trastorno funcional gastrointestinal según los criterios de Roma II para el diagnóstico de trastornos funcionales digestivos en la infancia. En caso del cólico, no hay evidencias de que el aparato gastrointestinal esté involucrado.

En caso del DAR, varias razones fueron invocadas para excluirlo. Los criterios de Appley son muy generales. Los síntomas en niños de edad escolar con dolor abdominal crónico o recurrente, a menudo cumplen los criterios de ROMA para dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable, o dolor abdominal funcional en adultos.

El creciente acúmulo de evidencias sugiere que el dolor abdominal funcional es frecuentemente asociado con hiperalgesia visceral, un umbral al dolor disminuido por cambios bioquímicos en las neuronas aferentes del intestino y del sistema nervioso central.

Dispepsia funcional. Se define como la incomodidad, molestia, o dolor persistente localizado en el abdomen superior, asociado a llenura, saciedad precoz, plenitud, eructos, náuseas, arqueadas o vómitos.

La dispepsia funcional no ha sido rigurosamente definida en la población pediátrica, por lo que los criterios diagnósticos son adoptados del adulto para su uso en niños.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En niños capaces de referirla, una historia de dolor de al menos 12 semanas de evolución, no necesariamente consecutivas, en los 12 meses previos a:

- Dolor persistente o recurrente, o molestia, con centro en el abdomen superior (por encima del ombligo).
- Ausencia de evidencia (incluyendo endoscopia digestiva superior) de enfermedad orgánica que explique los síntomas.
- Ausencia de evidencia de que la dispepsia sea exclusivamente aliviada por la defecación, ni asociada a cambios en la frecuencia o forma de las heces.

La dispepsia funcional se clasifica en tipo ulcerosa (síntomas sugestivos de úlcera sin existir lesión orgánica; predomina el dolor centrado en el abdomen superior). Tipo dismotilidad (incomodidad, molestia en el abdomen superior como síntoma predominante que puede asociarse con: sensación de llenura, saciedad precoz, plenitud y náuseas) e inespecífica en aquellos pacientes sintomáticos cuyos síntomas no reúnen criterios para dispepsia tipo ulcerosa ni tipo dismotilidad.

El diagnóstico se puede conseguir, en niños capaces, por un interrogatorio preciso de la historia del dolor y de factores dietéticos, psicológicos y sociales, que pueden determinar si existe enfermedad mucosa (esofagitis, gastritis, duodenitis, úlcera); obtener datos demográficos y familiares que puedan hacer sospechar infección con *Helicobacter pylori.*

En estos pacientes, el examen físico y el crecimiento es normal, no hay signos de enfermedad inflamatoria intestinal y un episodio previo de infección viral puede sugerir gastroparesia posviral.

La endoscopia confirmará o eliminará diagnósticos de enfermedad mucosa y *Helicobacter pylori;* exámenes complementarios como la amilasa sérica, lipasa, aminotransferasas (ALAT / ASAT) y ultrasonido abdominal ayudan en el diagnóstico de enfermedades pancreáticas, hepáticas o biliares.

No hay estudios controlados del tratamiento por dispepsia funcional en niños. Los medicamentos y alimentos conocidos agravantes de los síntomas deben eliminarse. Los antagonistas de los receptores de la histamina, inhibidores de la bomba de protones, sucralfato y bajas dosis de antidepresores tricíclicos se han usado. Las drogas proquinéticas pueden aliviar la llenura y la metoclopramida las náuseas. Si el estrés agrava los síntomas, el médico y la familia deben colaborar en un plan para reducirlo.

Síndrome del intestino irritable. Incomodidad o dolor abdominal asociado con la defecación o con un cambio en el hábito intestinal, con elementos de desorden de la defecación. 10 al 20 % de adolescentes y adultos tienen síntomas consistentes con este síndrome.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En niños capaces de referirla, una historia de dolor de al menos 12 semanas de evolución, no necesariamente consecutivas, en los 12 meses previos a dolor o molestia abdominal que presenta 2 de estas 3 características y que no existan anomalías estructurales o metabólicas que expliquen los síntomas:

- Alivio con la defecación; y/o
- Inicio asociado a cambio de frecuencia de las deposiciones; y/o
- Inicio asociado a un cambio en las características de las deposiciones.

Los siguientes síntomas acumulativos apoyan el diagnóstico: Frecuencia anormal de las heces: más de 3 movimientos intestinales por día o menos de 3 movimientos por semana; forma anormal de las heces: escíbalos/dura o amorfas/acuosas; pasaje anormal de las heces: esfuerzo, urgencia o sensación de evacuación incompleta, deposición de mucus, plenitud o sensación de distensión abdominal.

El diagnóstico se apoya en un examen físico y crecimiento normal. Durante las visitas iniciales, se debe precisar la historia psicosocial del niño y la familia. Se debe establecer una historia nutricional, si hay una ingesta adecuada de fibra en los constipados, o una ingestión de azúcares como el sorbitol y fructosa en los diarreicos. Estar alerta a signos de alarma de enfermedad como son dolor o diarrea nocturnos, pérdida de peso, hemorragia rectal, fiebre, artritis, pubertad retardada, historia familiar de enfermedad inflamatoria intestinal.

Para completar el diagnóstico, puede incluirse: hemograma, eritrosedimentación, estudios parasitológico y bacteriológicos de las heces, prueba de hidrógeno espirado o dieta libre de leche para la malabsorción de lactosa.

En pacientes con síntomas intratables, se debe realizar colonoscopia con biopsia. Si el íleon terminal no es explorado, se debe realizar estudio radiológico de intestino delgado o scan de leucocitos con Tecnecium.

El síndrome de intestino irritable puede ocurrir conjuntamente con enfermedad inflamatoria intestinal. La regla de oro en el tratamiento es asegurar la mejoría efectiva de los síntomas. La presencia y severidad del dolor debe ser reconocido. Se debe educar y asegurar al niño y a la familia, que aunque causa molestias, no es una enfermedad seria. Explicar que el efecto del estrés y la ansiedad pueden exacerbar el dolor, lo que ayuda a comprender al niño y a la familia el por qué ocurre el dolor. Dificultades psicosociales y eventos detonantes pueden ser identificados y tratados.

La terapia con drogas juega un papel importante en el tratamiento. Antidepresivos tricíclicos (imipramina o amitriptilina) en bajas dosis mejoran los síntomas en adultos en estudios controlados a ciegas. En niños se han usado para el dolor visceral crónico, pero solo como reportes anecdóticos. Amitriptilina por sus efectos sedativos y anticolinérgicos se debe seleccionar en los pacientes con diarrea y la imipramina en los que predomina la constipación.

Medicamentos anticolinérgicos se han usado por sus propiedades antiespasmódicas: dicyclomine, hyoscine, mebeverine, octylonium, aunque no hay estudios bien diseñados que confirmen su eficacia. En constipación, aumentar la dieta en fibra (edad en años + 5g/día), los laxantes pueden ayudar.

Dolor abdominal funcional. Es necesario remarcar que este término no sustituye el "dolor abdominal recurrente en la infancia" de Appley. Algunos niños con dolor abdominal funcional no reúnen los criterios para intestino irritable de la infancia, o dispepsia funcional.

El dolor es usualmente periumbilical y sin relación con ninguna actividad específica; puede evitar que se duerma, pero raramente lo despierta durante el sueño. Algunos son perfeccionistas, otros tienen dificultades de comprensión no reconocidas, sin embargo, el paciente o sus padres, en ocasiones, tienen altas expectativas.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Historia de 12 semanas o más de:

- Dolor abdominal continuo o casi continuo en edad escolar o adolescente.
- No hay relación o es solo ocasional, con eventos fisiológicos (alimentación, defecación, menstruación).
- Afectación de la actividad diaria.
- Dolor no fingido.
- Criterios insuficientes para otro desorden funcional gastrointestinal que pueda explicar el dolor.

Puede acompañarse de cefalea, mareo, náuseas sin llegar al vómito y fatiga. Factores psicológicos que deben ser examinados en el niño y la familia incluyen ansiedad o depresión. Somatización, fobia escolar, ansiedad de separación y ganancia secundaria por comportamiento de enfermedad.

El examen físico, el estado nutricional y las pruebas usuales de laboratorios son normales (orina, hemograma, eritrosedimentación, heces (parasitológico, leucocitos poliformonucleares y sangre oculta), química sanguínea, ultrasonido abdominal y la prueba del hidrógeno espirado.

Cuando los síntomas son intratables, la evaluación por enfermedad orgánica puede ser necesaria, usando métodos radiológicos y endoscópicos.

El tratamiento consiste en brindar seguridad y explicar cómo ocurren los síntomas en ausencia de anormalidades de laboratorio, lo que ayuda a establecer una alianza terapéutica entre la familia y el médico.

El apoyo psicológico para las dificultades personales, familiares y escolares deben ofrecerse si es necesario. La mejor garantía para el éxito consiste en el seguimiento del niño a través de períodos difíciles de reajuste, y la reevaluación cada vez que cambien los síntomas.

El uso de un diario de sus síntomas, pensamientos y sentimientos, ayudan al niño a convertirse en dueño de su proceso de curación.

Migraña abdominal. Es un desorden paroxístico que afecta al 2 % de los niños aproximadamente. Caracterizado por dolor abdominal en la línea media, agudo, no cólico, incapacitante, que dura horas y se acompaña de palidez y anorexia con historia familiar y personal de cefalea migrañosa. Cuando se acompaña por una historia de cefalea migrañosa no hay duda, de lo contrario permanece presuntivo. Este diagnóstico es apoyado por la respuesta favorable a los medicamentos usados profilácticamente para la migraña.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En los 12 meses precedentes, 3 o más episodios paroxísticos de dolor abdominal en la línea media, agudo e intenso, de horas a días de duración, con intervalos libres de síntomas de semanas a meses:

- Ausencia de evidencias de enfermedades metabólicas, gastrointestinales y estructurales o bioquímicas del SNC.
- Dos de las siguientes características:
  - Cefalea durante los episodios
  - Fotofobia durante los episodios.
  - Historia familiar de migraña.
  - Cefalea unilateral.
  - Aura o período prodrómico con síntomas visuales (visión borrosa o dificultosa), síntomas sensoriales (parestesias: adormecimiento, hormigueo), síntomas motores (disartria, disfasia o inhabilidad para hablar o parálisis).

TRATAMIENTO

Pizotifen, un antagonista del receptor de la serotonina brinda una profilaxis efectiva. Dosis: 0,25 mg, 2 veces al día.

La ciprohepatadina es efectiva en algunos pacientes con cefalea migrañosa y síndrome de vómitos cíclicos y puede también ser útil en la profilaxis de la migraña abdominal. Dosis: 0,25 a 0,5 mg/kg/día; dividido en 2 ó 3 veces al día

Aerofagia. Consiste en la deglución excesiva de aire causando distensión abdominal progresiva. La incomodidad o molestia abdominal a menudo es tal, que provoca que los niños limiten la ingesta de alimentos.

Esto explica por qué se ha decidido incluir la aerofagia entre los trastornos del dolor abdominal.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En los 12 meses previos, al menos 12 semanas, no necesariamente consecutivas, de historia de 2 o más de los siguientes síntomas y signos:

- Deglución de aire.
- Distensión abdominal debido a aire intraluminal.
- Eructos repetidos y/o flatulencia aumentada.

En el diagnóstico vemos que la aerofagia a veces no es noticia para los padres. El médico observará degluciones repetidas y audibles, interrogará sobre anorexia, dolor abdominal, eructos y flatulencia excesiva. Los síntomas y la distensión abdominal se resuelven durante el sueño. La aerofagia puede ser confundida con enfermedad por reflujo gastroesofágico y con trastornos de la motilidad como pseudoobstrucción intestinal crónica o enfermedad de Hirschsprung.

Un examen físico y una historia de crecimiento normales ayudan a excluir estas enfermedades. Prueba del hidrógeno espirado puede ser útil. Son importantes los sucesos como ansiedad que son causa frecuente de deglución excesiva

El tratamiento consiste en la explicación de los síntomas y el aseguramiento eficaz a los padres y al niño. Durante las consultas, a menudo el médico puede ayudar al niño a darse cuenta de las degluciones. Se desaconseja el consumo excesivo de goma de mascar y bebidas efervescentes. Los problemas de ansiedad y estrés deben ser prontamente atendidos.

Diarrea funcional

También llamada diarrea del niño pequeño, diarrea crónica inespecífica, o colon irritable de la infancia. Se asocia a otras anomalías funcionales de la motilidad y antecedentes de alimentación excesiva con ingestión exagerada de líquidos (>120mL/kg/día). No diarrea nocturna, diarrea acuosa, con moco y restos de alimentos. Buen crecimiento y desarrollo, generalmente después de los 6 meses hasta 5 años. Diagnóstico por exclusión.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Por más de 4 semanas, pasaje recurrente sin dolor de 3 o más heces grandes, amorfas, añadiendo las siguientes características:

- Comienzo agudo de los síntomas entre 6 y 36 meses de edad.
- Pasaje de heces ocurre en horas de vela (diurnas).
- No hay falla del crecimiento si la ingesta calórica es adecuada.

DIAGNÓSTICO

Se interrogará acerca de las causas de diarrea crónica y se excluirán la infección entérica, ingestión de laxantes, infección del aparato urinario y uso de antibióticos. Es necesario, descartar algunas patologías de relativa frecuencia, como giardiasis, criptosporidiosis o infección por *Clostridium difficile.*

Una historia dietética determina si existe sobrealimentación, consumo excesivo de jugos de frutas o de sorbitol, ingestión excesiva de carbohidratos con ingestión baja en grasa o de alimentos alergénicos. En ausencia de falla del crecimiento, un síndrome de malabsorción es implanteable.

En la mayoría de los casos, el mecanismo de la diarrea parece estar vinculado al consumo excesivo de líquidos (bebidas carbonatadas, zumos de frutas) o de golosinas o productos dietéticos que contienen fructosa o sorbitol, un alcohol edulcorante no absorbible. También se ha propuesto una relación patogénica con la ingestión de dietas pobres en grasa y con trastornos de la motilidad intestinal.

Con mucha frecuencia, los niños con esta patología son sometidos a dietas excluyentes de lactosa o de otros componentes de los alimentos, con la idea errónea de que padecen de una "intolerancia a la lactosa", que rara vez se presenta en un niño que no esté sufriendo una enteropatía específica que esté comprometiendo visiblemente su capacidad absortiva.

Al imponer al paciente un tratamiento dietético muy excluyente, se llega fácilmente a la malnutrición, ya que los niños detienen su curva ponderal a causa de las diferentes dietas restrictivas que recibe.

TRATAMIENTO

Es importante evitar dietas restrictivas que pueden inducir a deprivación calórica, la dieta debe ser balanceada normocalórica con fibra vegetal y grasa. Debe evitarse el abuso de sacarosa y todos los alimentos que en su hidrólisis den lugar a fructosa y sorbitol (la miel de caña, frutas, hortalizas y repollos por su contenido en fructosa y los guisantes y zanahorias por su contenido en sacarosa), porque incrementan el agua en las heces. El manejo racional de la diarrea funcional debe basarse en la prescripción de un esquema de alimentación absolutamente normal, con supresión o reducción de los líquidos o golosinas ya mencionados, así como también de los líquidos fríos y la ingestión frecuente de alimentos entre las comidas principales, con el objeto de evitar la hipermotilidad intestinal. Normalmente, los complejos duodenales migratorios resultan en una actividad propulsiva en el ayuno y desaparecen en respuesta al alimento. En la diarrea funcional, las comidas no abortan la interrupción del complejo motor migratorio. En un estudio, estos complejos no fueron interrumpidos con la instilación de glucosa intraduodenal. Esto puede resultar en un tiempo de tránsito intestinal corto comparado con los controles normales.

El uso de antibióticos, medicamentos antidiarreicos y dietas de eliminación no tiene fundamentos racionales ni ventajas terapéuticas y debe contraindicarse. Además de una alimentación normal, el pediatra debe proporcionar su apoyo y consejo a la familia, debido a que los padres se muestran ansiosos y preocupados ante la

persistencia del síntoma y los repetidos tratamientos sin mejoría evidente.

Los niños se recuperan espontáneamente y usualmente no necesita tratamiento. Brindar seguridad y confianza a los padres es importante.

Llevar una dieta diaria y un diario de defecación, ayuda a asegurarles a los padres que no hay alimentos específicos responsables del cuadro clínico.

Trastornos de la defecación

Según los criterios de ROMA II, se diferencian al menos 4 grandes síndromes en los trastornos de la defecación pediátrica: Disinergia del lactante, constipación funcional, retención fecal funcional y la incontinencia fecal no retentiva (Cuadro 124.10).

Disinergia del lactante. Los lactantes con disinergia gritan y se esfuerzan durante el intento de defecar. Este comportamiento persiste hasta 20 min, hasta que pasan las heces, pastosas o líquidas. Esto puede repetirse varias veces al día y ocurre durante los pocos primeros meses de vida. Los síntomas se resuelven espontáneamente en pocas semanas.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Al menos 10 min de esfuerzo y llanto antes del pasaje exitoso de heces blandas en un lactante, por otra parte sano, de menos de 6 meses de edad.

DIAGNÓSTICO

Se especula que este trastorno ocurre en el neonato cuando falla la coordinación entre el aumento de la presión intrabdominal y la relajación del suelo pélvico.

El diagnóstico se confirma con una historia clínica completa incluyendo dieta, examen físico con tacto rectal que excluya anomalías anorrectales y una curva de crecimiento y desarrollo normales.

TRATAMIENTO

Los padres son tranquilizados por un examen sistemático completo en su presencia. Este trastorno se resuelve cuando la coordinación entre el aumento de la presión intrabdominal y la relajación del suelo pélvico es adquirida.

Para evitar la perpetuación de la disinergia, las maniobras de estimulación rectal, las cuales producen experiencias sensoriales artificiales y potencialmente nocivas, son desaconsejadas, como es el uso de supositorios.

Constipación funcional. Las quejas relacionadas con los problemas defecatorios son responsables por el 3 % de las visitas pediátricas y del 10 al 25 % de las visitas a Gastroenterología Pediátrica. Pocos reportes distinguen entre constipación funcional y retención fecal funcional, por lo que la frecuencia de constipación funcional es desconocida. Los niños con parálisis cerebral frecuentemente desarrollan constipación crónica.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En lactantes y niños preescolares, al menos 2 semanas de:

- La mayoría de las defecaciones son duras, como escíbalos, redondeadas y pequeñas; o
- Heces firmes 2 o menos veces por semana; y
- No hay evidencia de enfermedad estructural, metabólica o endocrina.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de las veces, una historia cuidadosa y un examen físico son suficientes para el diagnóstico. La demora en el paso del meconio en un recién nacido a término debe hacer sospechar enfermedad de Hisrschprung.

En algunos lactantes sanos, alimentados con leche materna puede haber semanas entre las defecaciones, pero las heces son blandas. La transición de cambio de leche materna al biberón frecuentemente se asocia con aparición de constipación funcional.

Sin embargo, en aquellos niños que defecan a intervalos mayores de una semana y tienen falla en el crecimiento, debe sospecharse una enfermedad entérica neuromuscular, anatómica o metabólica. La constipación por medicamentos debe ser excluida.

Al examen físico, la inspección de la columna vertebral y verificación de los reflejos osteotendinosos profundos y el reflejo cremasteriano ayudan a excluir espina bífida oculta.

El examen anorrectal se realiza para evaluar la posición anatómica, el tono del esfínter y la presencia de masas.

Los exámenes de laboratorio y radiológicos no son justificables en ausencia de malnutrición, distensión abdominal persistente, fiebre, síndrome de Down, vómitos biliosos o las anormalidades del examen físico ya mencionadas.

La constipación funcional es importante, porque puede predisponer a desarrollar retención fecal funcional.

TRATAMIENTO

Cuando se introducen los alimentos sólidos, se recomienda suplementar un consumo de fibra vegetal y líquido adecuado (edad en años + 5 = a la dosis en g/día de fibra dietética).

En los lactantes, se recomiendan jugos de frutas que contienen fructosa y sorbitol: Ciruelas pasas, peras, manzana, mango, fruta bomba, miel de caña. Las hortalizas y repollos por su contenido en fructosa y guisantes y zanahorias por su contenido en sacarosa. La cebada, sirope de maíz, lactulosa y sorbitol pueden ser usados, pero el aceite mineral no se recomienda.

La sacarosa y todos los alimentos que en su hidrólisis den lugar a fructosa y sorbitol incrementan el agua en las heces. El sorbitol se utiliza como vehículo de

medicación oral, sustituto de otros azúcares en goma de mascar y caramelos, ingrediente de pasta dental y en la gelatina de las cápsulas.

Retención fecal funcional. La retención fecal funcional es la causa más común de constipación e incontinencia fecal retentiva o encopresis en niños. Consiste en repetidos intentos para evitar la defecación asociado a temor, miedo. Consecuentemente una masa fecal se acumula en el recto.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Desde la infancia a 16 años de edad, una historia de al menos 12 semanas de:

- Pasaje de heces de diámetro amplio (megabolo) a intervalos de menos de 2 veces por semanas.
- Posturas retentivas, evitando la defecación a propósito, contrayendo el suelo pélvico. Con la eventual fatiga de los músculos del suelo pélvico, el niño usa los músculos glúteos, apretando juntamente las nalgas.

DIAGNÓSTICO

Síntomas acompañantes pueden incluir encopresis, irritabilidad, calambres abdominales, apetito disminuido y/o saciedad precoz. Estos síntomas desaparecen inmediatamente después del pasaje de las heces. El examen físico rectal permite determinar la masa fecal rectal, de la que se debe apreciar su altura (medida por encima de la sínfisis pubiana) y su consistencia (valorada por palpación bimanual de ambos lados del saco rectal). En estos niños, que tienen defecación dolorosa, el examen rectal permanece controvertido y se hace difícil realizar en la primera visita. El examen neurológico excluye espina bífida oculta como causa de la retención fecal retentiva o no retentiva. La manometría anorrectal, el ultrasonido del esfínter anal o las radiografías simples o contrastadas son innecesarias.

El comportamiento del niño durante la visita permite hacer el diagnóstico. Estos niños aparecen como indiferentes ante el problema, pero en realidad están avergonzados y sufren aisladamente.

TRATAMIENTO

La incontinencia ocurre cuando las heces se escurren entre la masa fecal y la pared rectal, saliendo al exterior. Por lo tanto, debe acordarse entre el médico, los padres y el niño, un plan para evacuar la masa fecal rectal. Muchos de estos lactantes se asustan notablemente con los enemas o cualquier manipulación anal.

Muchos expertos recomiendan el uso de laxantes y enemas para eliminar precozmente la masa fecal rectal, al inicio de su formación. Justifican este tratamiento con el alivio inmediato que sentirá el niño y le brindará la confianza necesaria para continuar adquiriendo el hábito defecatorio.

En los lactantes, hasta tanto no se resuelva el miedo a las defecaciones dolorosas, no se logrará la adquisición del hábito defecatorio. El uso a largo plazo de ablandadores de las heces (aceite mineral, lactulosa, Polietylglicol (PEG), y las soluciones de lavados colónicos, aseguran largos períodos de defecación no dolorosa hasta que se solucione el problema

Incontinencia fecal no retentiva. La incontinencia fecal no retentiva puede ser una manifestación de un disturbio emocional en un niño en edad escolar. Los episodios pueden estar relacionados con la presencia de una persona específica (los padres) o a una hora del día. Pueden representar una acción impulsiva desencadenada por una cólera inconsciente.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Una vez a la semana o más, durante las últimas 12 semanas, en un niño mayor de 4 años, una historia de:

- Defecación en un sitio y en un tiempo inapropiado en el contexto social.
- En ausencia de enfermedad inflamatoria o estructural.
- En ausencia de signos de retención fecal.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de estos niños tienen movimientos intestinales diarios y frecuentemente tienen evacuación completa de las heces en su ropa interior. Hay pocas quejas de constipación asociada. Ninguna masa fecal es encontrada al examen físico ni al examen radiográfico abdominal.

TRATAMIENTO

La regla de oro es ayudar a los padres a conocer la ausencia de enfermedad orgánica y aceptar un referido para el Servicio de Salud Mental para el tratamiento de los problemas emocionales.

En el 2006, se revisaron los criterios de Roma para el grupo de edad pediátrica, consistió en consenso basado en la experiencia clínica y en una revisión de la literatura científica; los cambios realizados, fundamentados en la evidencia disponible, convirtieron estos criterios en una herramienta de utilidad en la investigación; en la asistencia, evitando estudios innecesarios y permitiendo un abordaje integral del paciente con un modelo biopsicosocial.

El consenso de los nuevos criterios establecidos de Roma III a diferencia del adulto están basados en síntomas (vómitos, dolor abdominal, diarrea funcional y desórdenes de la defecación) y no en el órgano afectado, incorporó síntomas relacionados con la maduración, teniendo en cuenta la capacidad de expresar síntomas y las influencias genéticas y medio ambientales en su expresión.

La modificación fundamental es que se clasifican los grupos según las edades: neonatos y lactantes y un segundo grupo en niños adolescentes (ver Cuadro 124.15).

Cuadro 124.15. Trastornos funcionales gastrointestinales en Pediatría (ROMA III)

G) *Neonatos y lactantes*
- G1) Regurgitación del lactante
- G2) Síndrome de rumiación del lactante
- G3) Síndrome del vómito cíclico
- G4) Cólico del lactante
- G5) Diarrea funcional
- G6) Disinergia del lactante
- G7) Constipación funcional

H) *Niños y adolescentes*

H1) *Vómito y aerofagia*
- H1a) Síndrome de rumiación del adolescente
- H1b) SVC
- H1c) Aerofagia

H2) *Síndromes GI funcionales relacionados al dolor*
- H2a) Dispepsia funcional
- H2b) Síndrome de Intestino irritable
- H2c) Migraña abdominal
- H2d) Dolor abdominal funcional de la infancia
- H2d1) Síndrome de dolor abdominal uncional de la infancia

H3) *Constipación e incontinencia*
- H3a) Constipación funcional
- H3b) Incontinencia fecal no retentiva

Hyman Pe et. al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate Toddler. Gastroenterology 2006;130:1519-26
Rasquin A et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child Adolescent. Gastroenterology 2006;130:1527-37

Bibliografía

Vómitos

Ulshen M. Fenómenos fisiológicos del aparato digestivo. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editores. Tratado de Pediatría. 16ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2000. 1208-16.

Cruz M, Martínez Valverde A. Síndromes emetizantes. En: Cruz M, editor. Tratado de Pediatría. 7ª ed. Barcelona: Espaxs; 1994. 1070-88.

Llanio R, Fernández JE, Pérez F, Fernández JA, Pena A, et al. Síntomas del segmento gastroduodenohepato-biliopancreático. Propedéutica Clínica y Fisiopatología; 1996. 522-27.

Sondheimer JM. Vomiting. In: Allan Walker W, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, editors. Pediatric Gastrointestinal Disease. Pathophisiology. Diagnosis. Management. 3ª ed. Canada: B.C. Decker; 2000. 97-102.

Cuerpos extraños

Benaroch LM, Rudolph CD. Introducción a la esofagogastroduodenoscopia y enteroscopia. Clin Endoscopia North Am 1994; 1:125-47.

Byrne WJ. Cuerpos extraños, bezoares e ingestión de cáustico. Clin Endoscopia North Am 1994; 1:103-24.

Karloo M. Caustic ingestion and foreign bodies in the gastrointestinal system. Curr Opin Pediatr 1998;10(5):516-22.

Messner AH. Pitfalls in the diagnosis of aerodigestive tract foreign bodies. Clin Pediatr Phila 1998;37(6):359-65.

Mougenot JF. Endoscopie Digestive. In, Navarro J, Schmitz J Eds. Gastroentérologie Pédiatrique. París: Medicine Sciences, Flammarions, Chapitre 42;1987; 475-84.

Hematemesis y melena

Argüelles M, Quero A, Argüelles A, Hemorragia digestiva alta. En: Argüelles Martín F, editor. Urgencias gastrointestinales en el niño. Barcelona: Prous Science, 2000; p.73-86.

Calabuig Sánchez M, Ramos Espada JM. Guías Prácticas sobre Gastroenterología (VIII). Hemorragia digestiva alta y hemorragia digestiva baja. Practical guides on gastroenterlogía (VIII). Bleeding of the upper and lower gastrointestinal tract. An Esp Pediatr 2002; 57: 466-79.

Faubion WA, Perrault J. Gastrointestinal bleeding. En: Walker AW, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, editors. Pediatric gastrointestinal disease, 3.ª ed. Ontario: BC Decker, 2000; p. 164-78.

Fox VL. Gastrointestinal bleeding in infancy and childhood. Gastroenterol Clin North Am 2000;29:37-66.

Heitlinger LA, McClung HJ. Hemorragia gastrointestinal. En: Wyllie R, Hyams S, editors. Gastroenterología pediátrica, fisiopatología, diagnóstico tratamiento, 2.ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2001; p. 75-83.

Llanio R. Hematemesis. Propedéutica Clínica y Fisiopatología. Tomo II, Vol 1, Editorial Pueblo y Educación, La Habana, Cuba, 1982; p. 527-28.

Mougenot JF, Duche M. Hemorragies Digestives. En: Navarro J, Schmitz J, editors. Gastroenterologie Pediatrique. París: Flammarion Medicine-Sciences, 2000; p. 612-28.

Sangrado rectal

Dias da Silva MG, Braga A. Polipos intestinais. En: Dias da Silva MG, Milward G. Endoscopia Pediatrica. Rio de Janeiro. Medís. Guanabara Koogan SA. 2004; p..209-21.

López D, Sagaró E, Vadés M, Fragoso T, Alblan JA. Aislamiento de Agentes Enteropatógenos en Diarrea Persistente. Rev Gastroenterol del Perú 1996; 16(3): 214-21.

Ortigosa L. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. En: Velazco Benítez CA. Enfermedades Digestivas en niños. Cali, Colombia. Programa Editorial. Universidad del Valle. 2006; p. 121-45.

Rivero E, Torres E, Torres B, Davaus JC, Lara A. Análisis Etiopatogénico de la Hematoquezia en Niños y Adolescentes. Ciencia e Investigación en Salud 1998; III (No especial Octubre): 62.

Sagaró E. El sangrado rectal. En: Calva R.R editor. Gastroente rología Pediátrica y Nutrición. Edición Mc Graw Hill Interamericana: México.2004;p. 441-49.

Suarez Urea MA, Guerrero Lozano R. Sangrado Digestivo en: Leal Quevedo FJ, Guerrero Lozano R, Franco Ramírez G, Usuario Pediátrico. Sexta Edición. Colombia: Editorial Médica Celsus, 1998: 212-16.

Thompson M, Murphy MS, Diagnostic Colonoscopy. En: Winter HS, Murphy MS, Mougenot JF, Cadranel S. Pediatric Gastrointestinal Endoscopy. Texbook and Atlas. Ontario, Canada. B.C. Decker Inc. 2006; p. 81-93.

Valdés Dapena M, Rodríguez O, Ceballos E. Pesquisa de E. Coli Enterohemorrágica Como Causa de Diarrea en Niños. Rev Soc Bol Ped 1992; 31(2):34-6.

Dolor abdominal crónico

American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Chronic Abdominal Pain; North American Society for Pediatric

Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. . Chronic Abdominal Pain in Children. Pediatrics 2005;115(3):370-381
Antonson DL. Dolor abdominal. In. Sivak Jr. MV, Wyllie R, eds. Endoscopia Pediátrica, Clin Endos N Amer 1994; 1: 1-21.
Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1,000 school children. Arch Dis Child 1958;33:165-170.
Hyams JS, Davis P, Sylvester FA. Zeiter DK, Justinich CJ, Lerer T. Dyspepsia in children and adolescents : a prospective study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:413-418.
Navarro J. Principaux syndromes. Démarches diagnostiques devant les principaux symptômes digestifs: Douleurs Abdominales du nourrisson et de l'enfant. In. Navarro J, Schmitz J, eds. Gastroentérologie Pédiatrique, Paris: Médicine-Sciences Flammarions, 1987, 425-29.
Primelles Díaz A, Grass Martínez E, Paez Compay E, Estrada Rodríguez M, Carvajal Alfonso M, Rubino de la Rosa J. Dolor abdominal recurrente en la infancia. Estudio prospectivo de 150 casos. Rev Cubana Pediatría 1990;62(1): 18-20.
Stordal K, Nygaard EA, Bentsen B. Organic abnormalities in recurrent abdominal pain in children. Acta Paediatr 2001; 90(6):638-42.
Vukavic TD, Jojkic-Pavkov D. Recurrent abdominal pain in 1188 children and teenagers. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31(supp2): S176.
Weydert JA, Ball TM, Davis MF. Systematic review of treatments for recurrent abdominal pain. Pediatrics 2003;111:e1-e11.

Constipación

Baker SS, Liptok GS, Colletti RB, Croffie JM, Di Lorenzo C, Ector W, et al. Constipation in infants and children: evaluation and treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;29:612-26.
Cardoso Izoton AL. Manometria anorretal. J Ped Gast Nut Liv Dis 2000; 4 (3): 1-10.
Di Lorenzo C, Benninga MA. Pathophysiology of pediatric fecal incontinence. Gastroenterology 2004; 126(1 Suppl 1):S33-40.
Fragoso Arbelo T, Díaz Lorenzo T, González Hernández JR, Llorian Aucar ME, Luaces Fragoso E, de Armas González A. Algunos aspectos fisiopatológicos, de prevención y tratamiento de la constipación en la infancia. Rev Cubana Med Gen Integr 2004;20(5-6): [http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol20 5-6 04/mgi095 604.htm]
Loening-Baucke V. Functional fecal retention with encopresis in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 38(1):79-84.
Loening-Baucke V, Miele E, Staiano A. Fiber (glucomannan) is beneficial in the treatment of childhood constipation. Pediatrics 2004;113(3 Pt 1):e259-64.
Nurko S. Advances in the management of pediatric constipation. Curr Gastroenterol Rep 2000; 2(3):234-40.
Reisner SH, Sivan Y, Nitzan M. Determination of anterior displacement of the anus in newborns infants and children. Pediatrics 1984; 73:216-17.
Schiller LR. Review article: the therapy of constipation. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:749-763.

Trastornos funcionales gastrointestinales: Vómitos, regurgitación, rumiación y SVC

Anderson I, Sugerman K, Lockhart IR, et al. Effective prophylactic therapy for cyclic vomiting syndrome in children using amitriptyline or cyproheptadine. Pediatrics 1997; 100:977-81.
Dalton R. Trastornos vegetativos: Trastornos por Rumiación (mericismo). In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Nelson WE, Editores., Tratado de Pediatría 1998; 94-97, De la Torre. Canetti S, González J, Gutierrez JA, Jordán JR et al. Dificultades en la alimentación del niño. Pediatría 2;1994:72-75.
Forbes D, Withers G. Prophylactic therapy in cyclic vomiting syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995; 21(suppl 1):S57-9.
Li BUK, Issenman RM, Sarna S eds.). Proc. Of the 2nd International Scientific Symposium on Cyclic Vomiting Syndrome. Dig Dis Sci 1999; 44(Suppl): 1S-120S
Li BUK, Murray Rd, Heitlinger LA, et al. Is cyclic vomiting syndrome related to migraines? J Pediatr 1999;134:567-72.
Li BUK. Current treatment of CVS. Cur Treat Op Gastroenterol 2000;3:395-402.
Sato T, Igarashi N, Minami S, et al. Recurrent attacks of vomiting, hypertension and psychotic depression: A syndrome of periodic catecholamine and prostaglandin discharge. Acta Endocrinol (Copenh) 1988;117:189097.
Sheagren TG, Mangurten HH, Brea F, et al. Rumiation a new complication of neonatal intensive care. Pediatrics 1980; 66:551

Dolor abdominal

American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Chronic Abdominal Pain; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. . Chronic Abdominal Pain in Children. Pediatrics 2005;115(3):370-381
Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1,000 school children. Arch Dis Child 1958;33:165-170.
Di Lorenzo C, Youssef NN, Sigurdsson L, Scharff L, Griffiths J, Wald A. Visceral hyperalgesia in children with functional abdominal pain. J Pediatr 2001;139:838-843.
Hyams J, Colletti R, de Morais MB, Faure C, Gabriel-Martínez E. Functional Gastrointestinal Disorders. In. World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition. Report of the Working Groups 2000; 75-82.

Diarrea funcional

Davidson M, Wasserman R: The irritable colon of childhood (chronic nonspecific diarrhea syndrome). J Pediatr 1966; 69: 1027-38.
Davidson M. Chronic Nonspecific Diarrhea: Irritable Bowel Syndrome. Lebenthal E, editor. Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy. Raven Press, Ltd., New York 1989: 1187-91.
Greene HL, Ghishan FK: Excessive fluid intake as a cause of chronic diarrhea in young children. J Pediatr 1982; 102: 836-40
Gryboski J y Walker WA. Síndrome de diarrea crónica inespecífica en la niñez. En: Problemas gastrointestinales en el lactante. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana, 1985: 574-75
Ling Koda, YK. Sindroma do colo irritable. Diarrea crónica na infancia. Barbieri D y YK Ling Koda. Sao Paulo: Sarvier: 1986: 222-26.
Roy CC, Silverman A, Alagille D. Chronic nonspecific diarrea. In: Pediatric Clinical Gastroenterology. St. Louis, Mosby, 1995:259-62.

Trastornos de la defecación

Baker SS, Liptok GS, Colletti RB, Croffie JM, Di Lorenzo C, Ector W, et al. Constipation in infants and children: evaluation and treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;29:612-26.
Di Lorenzo C, Benninga MA. Pathophysiology of pediatric fecal incontinence. Gastroenterology 2004;126(1 Suppl 1):S33-40.
Felt B, Wise CG, Olson A, Kochhar P, Marcus S, Coran A. Guidelines for the management of pediatric idiopathic constipation and soliling. Arch Pediatr Adolesc Med 1999; 153: 380-5.
Loening-Baucke V. Encopresis. Curr Opin Pediatr 2002;14(5):570-5.
Loening-Baucke V. Controversies in the management of chronic constipation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32 (Suppl 1):S38-9.
Loening-Baucke V. Functional fecal retention with encopresis in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;38(1):79-84.
Nurko S. Advances in the management of pediatric constipation. Curr Gastroenterol Rep 2000; 2(3):234-40.
Partin JC, Hamill SK, Fischel JE, Partin JS. Painful defecation and fecal soiling in children. Pediatrics 1992;89:1007-9.

Capítulo 125

Procedimientos endoscópicos

Carlos Castañeda Guillot, Trini Fragoso Arbelo, Eduardo Sagaró González, Elsa García Bacallao

Laparoscopia y biopsia hepática

Laparoscopia

La laparoscopia diagnóstica fue descrita inicialmente por *Kelling* en 1901, como medio seguro y eficaz para evaluar los órganos de la cavidad abdominal. Fue *Jacobeus* quien usó, por primera vez, el término de laparoscopia en 1910. Kalk introdujo la instrumentación con visión oblicua, con 50º de óptica, lo que resultó de gran utilidad para el examen del hígado, y ya en 1929 reportó la realización de la biopsia hepática bajo control por laparoscopia. En la década de los 50 la laparoscopia diagnóstica alcanzó un gran auge en Alemania. Es en Europa, y son Alemania y Francia los países con un reconocido desarrollo con el uso de la laparoscopia en el adulto en las afecciones del hígado y otros órganos de la cavidad abdominal. La laparoscopia diagnóstica en la infancia fue también desarrollada en Alemania.

En Cuba, a finales de la década del 50, *Llanio* impulsa el método en el adulto y comienza a realizar dicha exploración en pediatría en niños con afecciones del hígado y vías biliares, en especial las colestasis prolongadas del recién nacido, para diagnosticar la atresia de vías biliares extrahepática, cuya principal expresión endoscópica es la ausencia de la vesícula biliar sustituida por un cordón fibroso en la exploración laparoscópica. La laparoscopia diagnóstica en la infancia ha alcanzado en el país un elevado nivel de desarrollo. Este procedimiento se realiza en todos los hospitales pediátricos del país desde hace aproximadamente 25 años. Los gastroenterólogos pediatras están bien entrenados para su ejecución y aplicación como método diagnóstico y en los últimos años los cirujanos pediatras para los procedimientos terapéuticos de cirugía general.

Hoy día, el desarrollo alcanzado en los estudios por imágenes hace que estos sean menos invasivos, con un elevado porcentaje de confiabilidad diagnóstica, lo cual ha limitado la indicación de la laparoscopia como método diagnóstico; sin embargo, sigue teniendo utilidad en la evaluación de las enfermedades hepáticas y peritoneales (Cuadro 125.1).

Cuadro 125.1. Laparoscopia. Indicaciones

• Colestasis neonatal.
• Sospecha de hepatitis crónica.
• Sospecha de cirrosis hepática.
• Hipertensión portal.
• Hepatomegalia de causa no precisada.
• Otras afecciones abdominales (ascitis, ginecológicas y trauma).

En los últimos 15 a 20 años la laparoscopia se ha convertido más que en un método de uso diagnóstico, en un método terapéutico, con el desarrollo de la llamada cirugía de mínimo acceso, a través de la cual se puede proceder a realizar colecistectomía, apendicectomía, extirpación de un divertículo de Meckel y varicocele, entre otros procedimientos en la infancia.

Aunque la laparoscopia se considera invasiva, es en general bien tolerada en la infancia. Sus posibles complicaciones son enfisema subcutáneo y del peritoneo, dolor abdominal, reacción vaso-vagal, perforación de una víscera, hemorragia local de la pared, en relación con la introducción del equipo y laceración esplénica, los cuales, en general, con un explorador experimentado resultan infrecuentes.

La laparoscopia permite la visualización de los órganos de la cavidad abdominal. En pediatría es útil para precisar los detalles macroscópicos del hígado, vesícula biliar, bazo, apéndice, genitales internos, estado del peritoneo parietal y visceral y la presencia de ascitis. La exploración del hígado resulta de mayor interés al permitir la visión directa de gran parte de la superficie hepática, apreciando su volumen, color, superficie, borde y consistencia; puede definir desde lesiones focales hasta cirrosis, neoplasias o quistes. La posibilidad de realizar biopsia dirigida al sitio de lesiones localizadas para la obtención de muestra del tejido es otra utilidad del método.

Aplicación de la técnica. El laparoscopio es hoy un equipo que se basa en la concepción de los modernos endoscopios de fibra óptica flexible, consiste en un telescopio o laparoscopio de variada longitud y grosor con instrumentos para su colocación y la realización previa del neumoperitoneo para su introducción y la exploración de los órganos de la cavidad abdominal.

El neumoperitoneo se realiza en la cavidad abdominal usando una aguja de más de 5 cm de longitud o la clásica aguja de Veress, la cual tiene la ventaja de evitar la posibilidad de formación de enfisema en el epiplón por punción en el acto de iniciar el neumoperitoneo, pues dispone de un mecanismo que rechaza la inserción en el epiplón u otro órgano de la cavidad abdominal. El gas usado para introducir en la cavidad abdominal es CO_2, en especial, cuando se trata de una laparoscopia terapéutica o intervencionista.

Instrumental para la técnica. El telescopio es un tubo rígido de metal que contiene una serie de fibras ópticas para visualización oblicua (50º). Este tipo de visión es preferida para la exploración del hígado, pues permite una amplia exploración de la superficie hepática y con su rotación se logra una vista panorámica de la cavidad abdominal. El telescopio se conecta a una fuente de luz de alta intensidad por intermedio de un cable conductor que trasmite la luz a través de la fibra óptica, la cual sale por la ventana existente en la extremidad distal del laparoscopio, encima de la cual se encuentra el orificio de visión del laparoscopio. El rango visual medio es de una desviación de 135º.

Otros instrumentos son necesarios, como es la vaina del laparoscopio. La cual contiene un trocar para su introducción en la cavidad abdominal, que posee una válvula que evacua el neumoperitoneo o permite, con la salida del gas, determinar si el mismo es adecuado o ha sido bien ejecutado. El trocar es afilado, en forma de cono y tiene la ventaja que al perforar la pared abdominal, apenas lesiona algún vaso.

La laparoscopia se puede realizar en el adolescente con anestesia local. En el niño de menor edad es necesario la sedación y administración de anestesia general. El paciente debe estar en ayunas de 8h. La presencia de cicatrices operatorias pueden limitar o contraindicar la laparoscopia (Fig. 125.1).

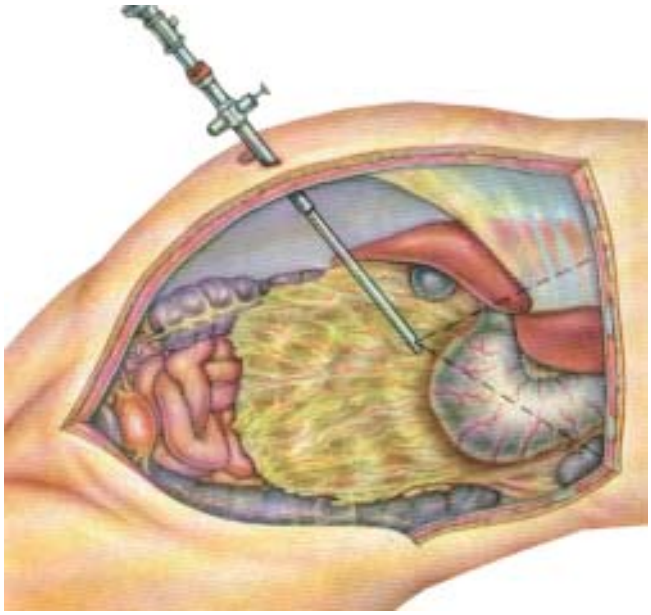


Fig. 125.1. Laparoscopio en cavidad abdominal.

Indicaciones. El desarrollo alcanzado con la terapia para las hepatitis crónicas por virus B y C ha determinado la importancia de precisar al máximo los detalles del estado del hígado, la presencia o ausencia de cirrosis hepática, o al menos de signos incipientes, como elementos de importancia para los protocolos de tratamiento.

La laparoscopia diagnóstica, como la hemos venido desarrollando en Cuba en la infancia en las hepatitis crónicas desde hace más de 40 años, ha resultado un elemento decisivo y complementario acerca de la exactitud del estadio de la hepatitis crónica, al permitirnos, además, determinar la presencia de lesiones precirróticas evidenciadas por nódulos incipientes demostrados por laparoscopia y signos de hipertensión portal.

La laparoscopia, especialmente cuando es combinada con la visión directa del hígado para realizar la biopsia hepática, es superior a la biopsia percutánea a ciegas en sensibilidad y especificidad, para el diagnóstico de cirrosis hepática (CH). En ella se evidencian los nódulos de diferentes tamaños en la superficie del hígado (macronodular, micronodular y mixtos), la consistencia aumentada del órgano y alteraciones del borde o dilatación de los linfáticos en la superficie provocadas por la hipertensión portal (Fig. 125.2). Esta exploración ocupa un lugar de elección para el diagnóstico de CH, pues a menudo la persistencia de prolongación del tiempo de protrombina o falsos negativos en la biopsia percutánea puede, respectivamente, demorar o confundir el diagnóstico. Además, demuestra signos de hipertensión portal: esplenomegalia, aumento de la circulación intraabdominal y ascitis si está presente. En la cirrosis biliar, el hígado es colestásico en grado variable y puede presentar, visible en la superficie, los llamados lagos biliares más o menos marcados, que son zonas confluentes de acúmulo biliar color verde más intenso (Fig. 125. 3 y Fig. 125.4).

Los nódulos azules en el curso de una hepatitis crónica pueden ser expresión de la enfermedad de Wilson. Son nódulos de regeneración, que en su porción más elevada muestran dicha coloración, aunque no son específicos de dicha enfermedad, sí resultan, en ocasiones, patognomónicos (Fig.125.5 y Fig.125.6).

La fibrosis hepática congénita suele diagnosticarse erróneamente como cirrosis hepática, es una enfermedad del hígado que aparece esporádicamente de forma familiar con herencia autosómica recesiva; puede coincidir con anomalías congénitas del sistema biliar y presentar displasia renal hasta en 15 % de los pacientes; afecta ambos sexos por igual entre los 3 y 10 años de edad sin repercusión en el estado nutricional.

Su definición se basa en datos anatómicos: fibrosis portal, conductos biliares dilatados, arquitectura hepática normal, ausencia de infiltrado inflamatorio; las ramas arteriales son normales o hipoplásicas y las ramas venosas normales o escasas con ausencia de colestasis.

Las formas clínicas de presentación son hipertensión portal con hepatomegalia dura con esplenomegalia, ascitis y hemorragia digestiva; colangitis y mixtas. Puede complicarse con un carcinoma hepatocelular o colangiolar.

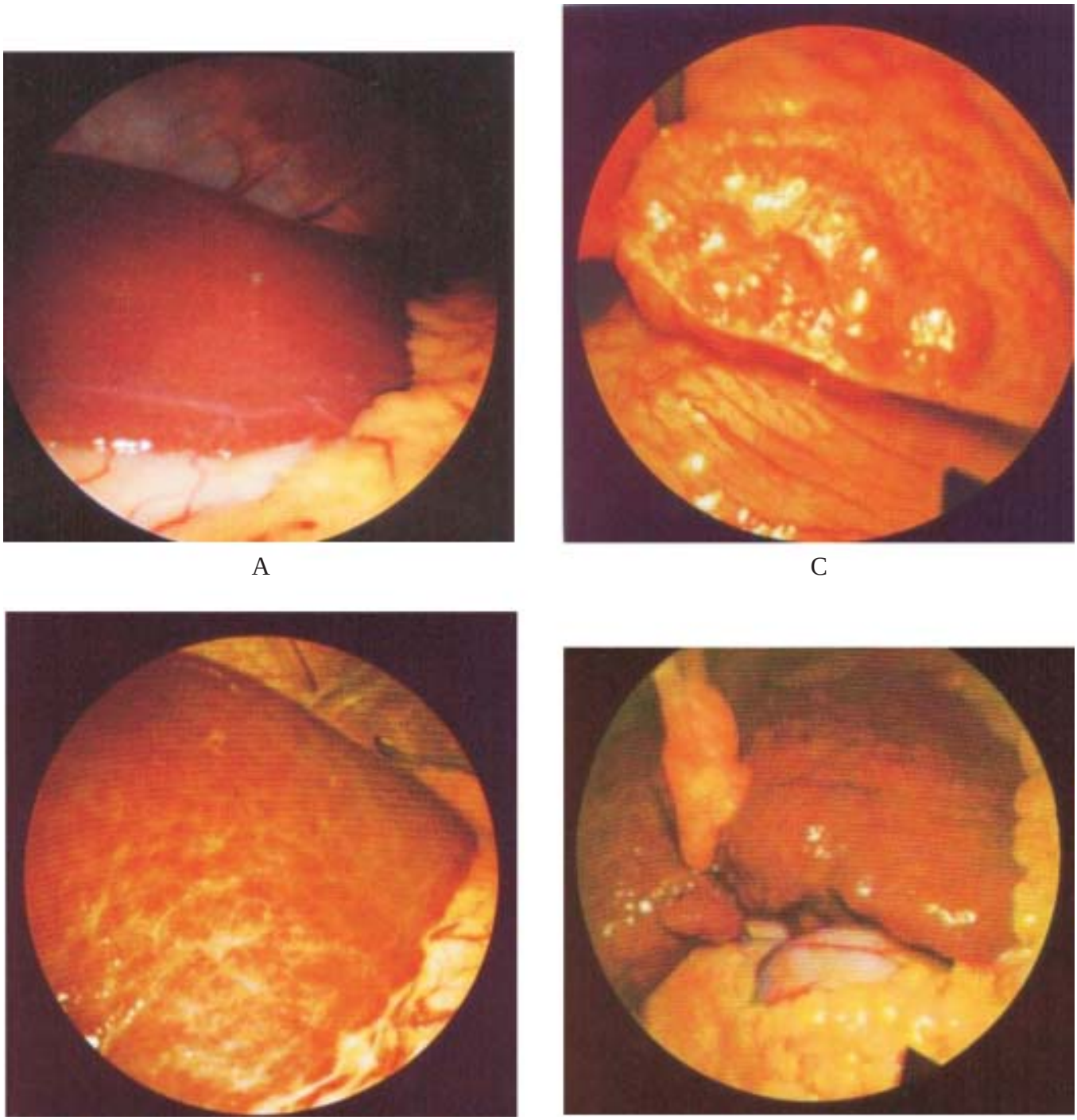


Fig. 125.2. Imágenes laparoscópicas del hígado. A. Hígado normal. B. Hepatitis crónica moderada (superficie ondulada, rojo pálido y borde irregular). C. Hepatitis crónica severa en estadio precirrótico (superficie muy ondulada, con nódulos en la parte anterior de ambas caras y borde retraído). C. Cirrosis hepática (hígado disminuido de tamaño, superficie irregular constituida por nódulos de mediano y gran tamaño).

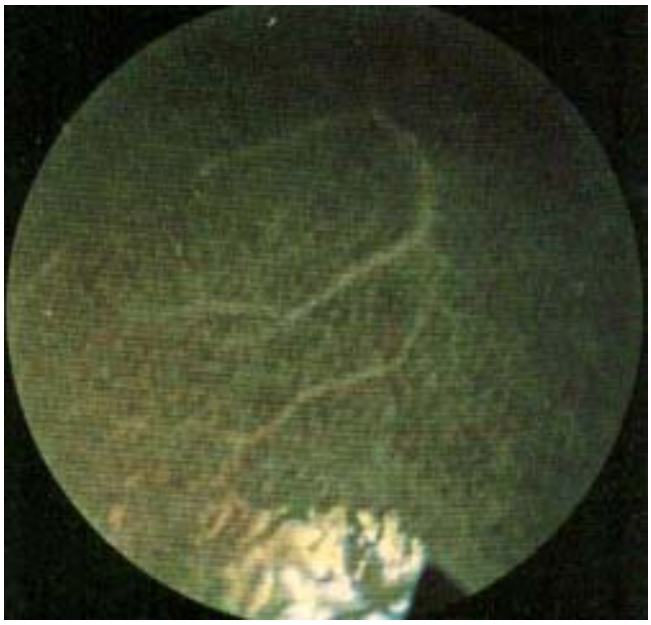


Fig. 125.3. Hígado con colestasis marcada.

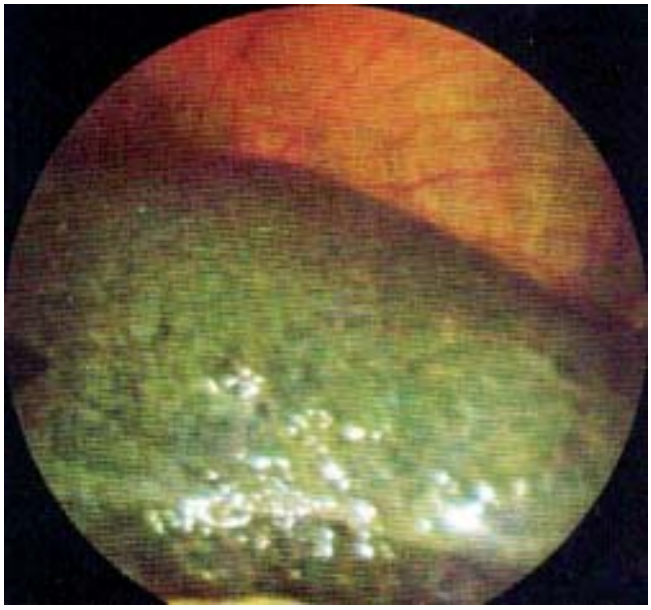
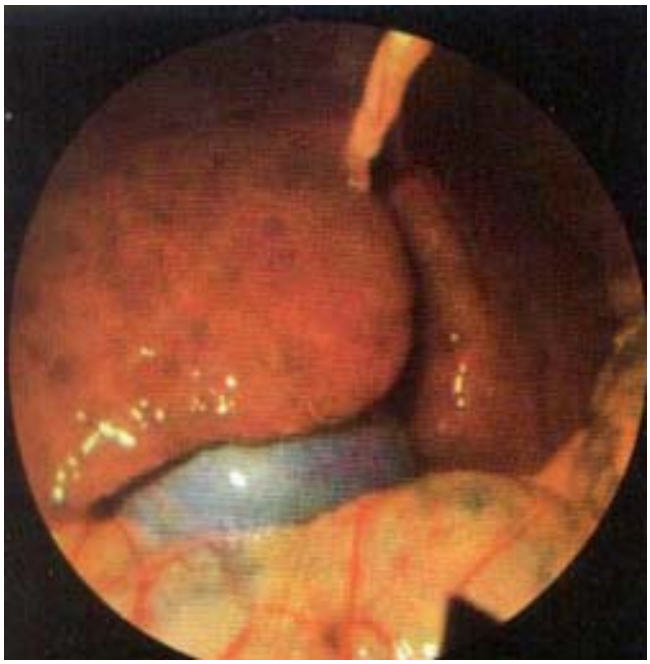


Fig. 125.4. Cirrosis biliar. Hígado nodular con colestasis severa.



A



B

Fig.125.5. Enfermedad de Wilson. A. Retracción del lóbulo derecho. B. Nódulos azulados.



Fig.125.6. Enfermedad de Wilson. Hígado cirrótico con borde irregular constituido por numerosos nódulos

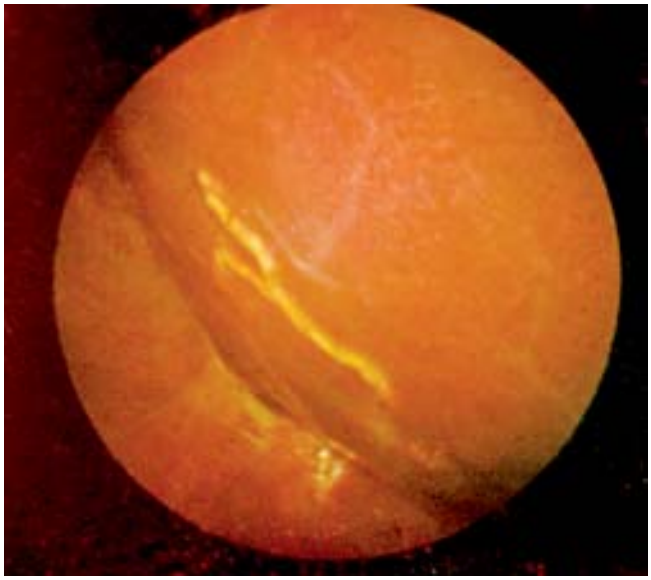


Fig. 125.7. Fibrosis hepática congénita. Se observa punteado blanquecino de mms de diámetro difusamente distribuido.

El estudio laparoscópico es importante, debido a que la ecografía muestra la existencia de áreas muy brillantes por la ecogenicidad producida por las bandas densas de tejido fibroso y se plantea la presencia de una cirrosis hepática.

El hígado en la laparoscopia muestra clásicamente su superficie cubierta de un punteado blanquecino, de milímetros de diámetro, brillante, que no hacen prominencia, difusamente distribuidos con signos de fibrosis e hipertensión portal y la biopsia diagnóstica debe realizarse por vía quirúrgica donde el cirujano coincide en la observación de estas lesiones con iguales características (Fig. 125.7).

El pronóstico es bueno por presentar función hepática conservada; en otras ocasiones, es necesario realizar anastomosis quirúrgicas después de hemorragias por hipertensión portal o trasplante renal si existe insuficiencia renal.

La presencia temprana de hipertensión portal puede ser diagnosticada mediante laparoscopia. La circulación colateral localizada al nivel del ligamento redondo y de la pared abdominal pueden aparecer como signos incipientes; la presencia de venas tortuosas al nivel del ligamento redondo y falciforme, que se continúan en el peritoneo parietal, y el aumento de la circulación en el epiplón, son signos evidentes de hipertensión portal, también al nivel del estómago se puede observar dicho aumento de la circulación, expresión de la hipertensión. El bazo en estos casos está usualmente aumentado de tamaño.

En otras enfermedades hepáticas en la infancia, la laparoscopia sigue representando un método de utilidad y orientación diagnóstica como sucede en el síndrome de Dubin-Johnson, enfermedad autosómica recesiva poco común, por la presencia del color negro del hígado por depósitos de melanina a consecuencia de una disminución selectiva de la secreción de bilirrubina hacia el canalículo biliar, como expresión de excreción alterada de la bilirrubina conjugada. El color del hígado es homogéneo, a veces negro azulado en ambos lóbulos, en los cuales se acentúa el dibujo lobulillar (Fig. 125.8).

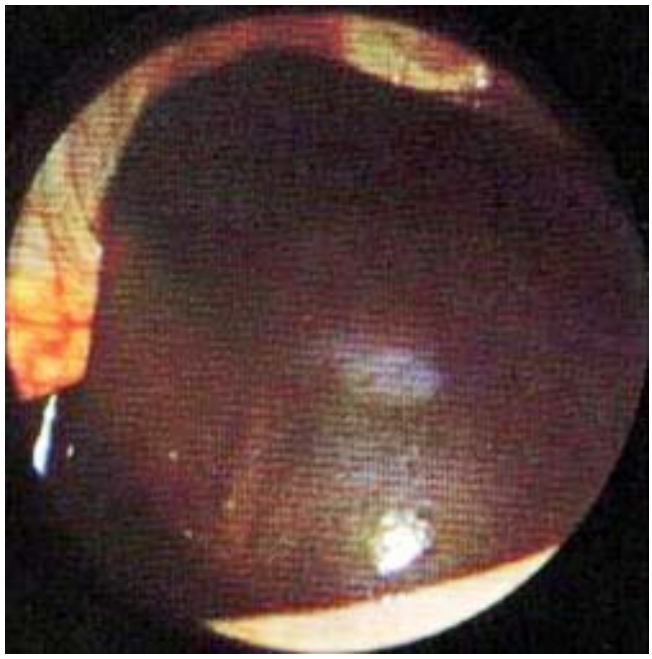
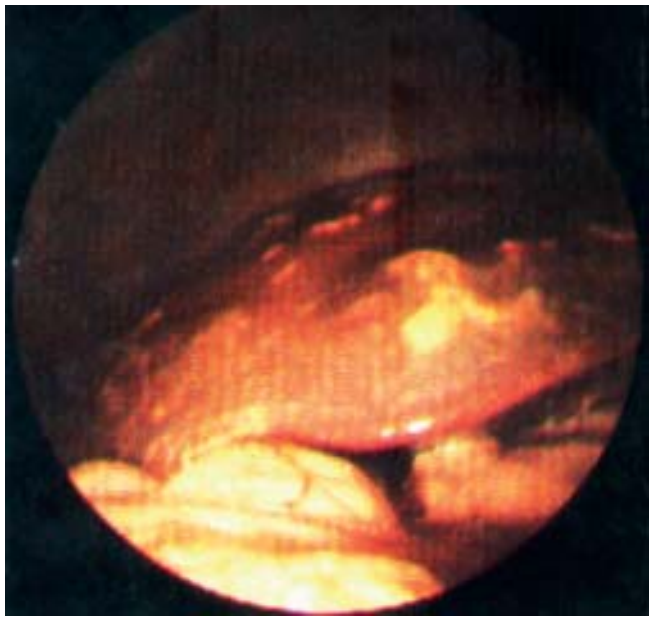


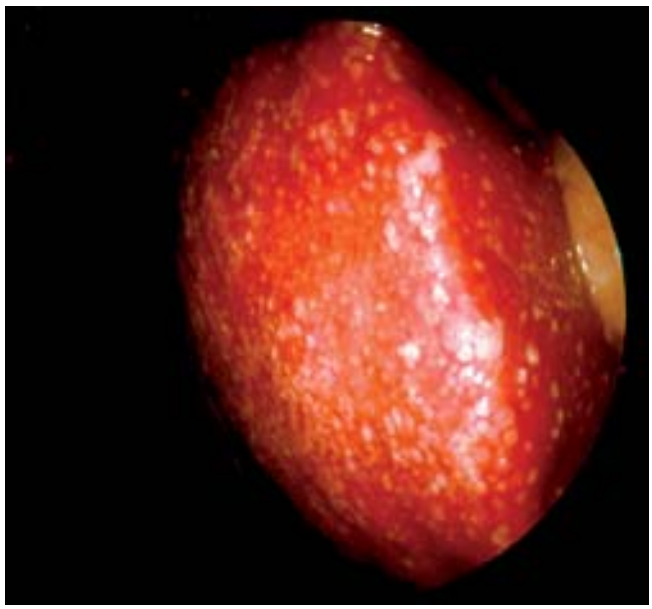
Fig. 125.8. Síndrome de Dubin-Johnson. Hígado de color negro.

La laparoscopia ha resultado el procedimiento más preciso para comprobar el diagnóstico de Larva Migrans Visceral (LMV) que se trasmite por los perros y los gatos, producida por el *Toxocara canis y Toxocara catis* (áscaris del perro y del gato) descritos por *Llanio* en niños y adultos con fiebre prolongada de causa desconocida, en la que se sospecha una infestación parasitaria por la presencia de hepatomegalia, con severo cuadro séptico, representado por elevada leucocitosis con neutrofilia y eosinofilia en sangre periférica; hipergammaglobulinemia y elevación marcada de la velocidad de sedimentación globular. Esta descripción endoscópica fue realizada por primera vez en Cuba y corresponde a las lesiones lineales de granulomatosis producidas por la migración de la larva del parásito en la superficie del hígado, que hacen ligera prominencia, aunque pueden ser también redondeadas, de color blanco-amarillo, desde pocos milímetros de diámetro hasta 2 a 5 cm de longitud, que siguen un trayecto sinuoso, en forma de arco o que a veces adoptan la forma circular y se distribuyen de manera heterogénea en la superficie lisa de ambos lóbulos hepáticos. Estas lesiones representan los microabscesos que deja la larva en su trayecto por el hígado y que constituye en sí la huella de su tránsito, orientando de manera precisa el diagnóstico mediante laparoscopia (Fig. 125.9). En la *Fasciola hepática* se producen lesiones similares de microabscesos, pero sin el trayecto sinuoso que la diferencia de la LMV. El hígado en la fasciolasis presenta engrosamiento de la cápsula de Glisson, lo cual es menos acentuado en la toxocariasis. También se han descrito las características particulares de los granulomas alargados, producidos por las larvas del parásito *Angiostrongylus costaricensis.* Además, se puede proceder a la obtención de muestra de hígado del sitio del granuloma dirigida mediante biopsia por visión laparoscópica para demostrar las características histológicas de la larva o del granuloma con zona de necrosis y eosinófilos, y hasta hallarse porciones de los huevos del parásito en el granuloma, aunque en muchas ocasiones no se precisa el agente causal.

En Asia, África y América del Sur donde la schistosomiasis o bilharziosis es endémica, las secuelas de sus diferentes formas requieren la utilización de laparoscopia para evidenciarlas. En estos casos, se observa la fibrosis hepática característica con signos pronunciados de hipertensión portal, semejando cirrosis septal genuina del tipo homogéneo, con macronódulos no homogéneos. En esta parasitosis, se presenta un engrosamiento severo de la cápsula de Glisson, el cual se debe diferenciar con el llamado hígado nevado, que adopta el órgano por el color blanco nacarado representado por la fibrosis y marcada glissonitis que lo cubre totalmente, como se observa en la enfermedad de *Budd Chiari*, pericarditis constrictiva y a veces en algunas cirrosis.



A



B

Fig. 125.9. Larva migran visceral. A. Microabscesos en la superficie hepática por toxocariasis. B. Granulomas alargados por *Angiostrongylus costaricensis.*

La laparoscopia es una técnica de gran valor en un subgrupo seleccionado de pacientes con ascitis y existen muchos reportes de su eficacia en el diagnóstico de la carcinomatosis peritoneal, tuberculosis peritoneal o cirrosis no sospechada.

La tuberculosis (TB) es una infección bacteriana crónica, causada por el *Mycobacterium tuberculosis* y caracterizada por la formación de granulomas en los tejidos infectados y por hipersensibilidad celular. Hoy

día, a escala mundial, es considerada una enfermedad reemergente. La TB peritoneal es consecuencia de una siembra en el peritoneo o la penetración de bacilos a partir de una fuente linfática abdominal o de un órgano genitourinario. Puede aparecer como un foco único, o como parte de una TB generalizada en diversos órganos. El inicio es insidioso y la afectación de órganos en la cavidad abdominal y la ascitis determina que sea frecuentemente confundida con cirrosis hepática. Las características de las lesiones, al nivel de los focos extratorácicos son idénticas a las que se observa en el pulmón. El proceso puede tabicarse, o afectar toda la superficie peritoneal. Según los diferentes estudios, la TB extratorácica oscila entre 10 y 20 %, alcanzando entre 45 y 75 % en los infectados por VIH. La respuesta muy satisfactoria al tratamiento específico aumenta la importancia del diagnóstico precoz.

Las lesiones de granulomatosis tuberculosa bajo visión laparoscópica son características, se localizan en peritoneo parietal, visceral, hígado y genitales internos. Son pequeños nódulos, puntiformes (1 a 10 mm), blanquecinos, como grano de arroz, ligeramente prominentes, numerosos, difusamente distribuidos. Se observa, además, ascitis serofibrinosa o serohemática tabicada por múltiples adherencias víscero-viscerales y víscero-parietales, entre hígado y diafragma, hígado e intestino y entre el intestino y la pared abdominal, que bloquean, en ocasiones, el hemiabdomen superior o la cavidad pélvica (Fig. 125.10 y 125.11). En casos dudosos o para confirmación diagnóstica se pueden efectuar biopsias bajo visualización directa para aumentar la precisión del procedimiento y realizar estudios anatomopatológicos y cultivo del bacilo.

El síndrome de Fitz Hugh Curtis es una inflamación aguda del peritoneo que recubre el hígado, representado por la presencia de adherencias en hipocondrio derecho desde la superficie del hígado a la pared abdominal; en ocasiones, se observan algunas adherencias desprendidas y adosadas a la superficie hepática (Fig. 125.12). Es producido por una infección de los órganos genitales en adolescentes, en particular por una infección con *Neisseria gonorrhoeae* o con mayor frecuencia a *Chlamydia trachomatis,* y también en otras causas de infecciones pélvicas. Se plantea que este síndrome es debido a la difusión en el peritoneo de la infección genital, a veces puede ser desencadenada por el parto o por una maniobra de instrumentación ginecológica como la inserción o extracción de un dispositivo intrauterino como anticonceptivo. En raros casos, se ha señalado en el sexo masculino. Otros hallazgos patológicos de los genitales como endometriosis y quistes pueden ser demostrados mediante la laparoscopia diagnóstica.

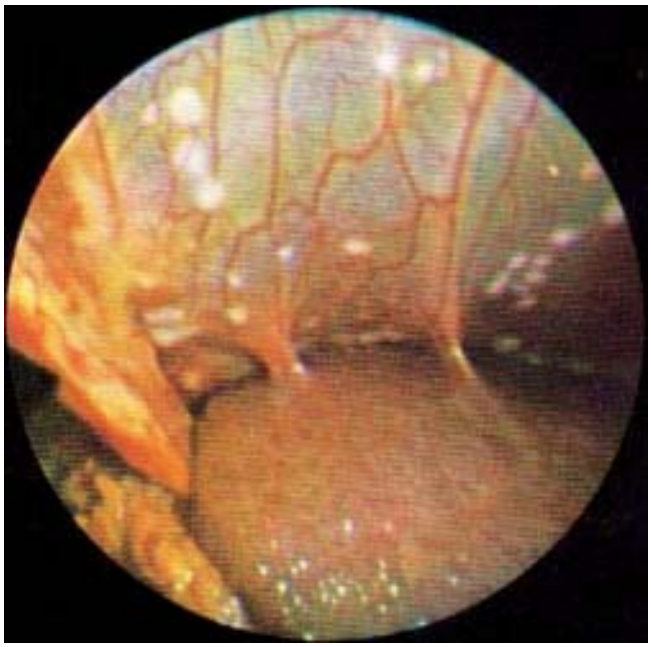


Fig. 125.10. Tuberculosis peritoneal. Lesiones de granulomatosis en pared diafragmática. Hígado con granulomatosis.

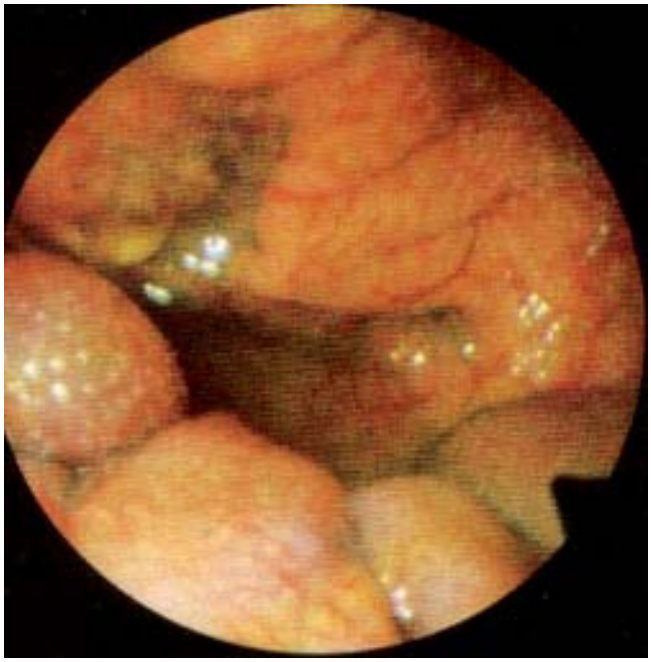


Fig.125.11. Tuberculosis peritoneal: en la serosa de asas intestinales se aprecian lesiones granulomatosas. Ascitis.

En otras ocasiones, las adherencias posquirúrgicas de la cavidad abdominal pueden limitar la exploración de la laparoscopia al impedir la visualización de los órganos abdominales (Figs. 125.13 y 121.14).

Las contraindicaciones absolutas para la laparoscopia son: cardiopatía descompensada, neumopatía aguda, hipotiroidismo y hernia diafragmática. Las contraindicaciones relativas son: grandes hernias inguinales y

grandes masas abdominales, que limitan la realización del neumoperitoneo previo para la exploración laparoscópica.

La sedación es indispensable para realizar la laparoscopia en el niño, por lo que se requiere de la colaboración de un anestesiólogos para administrar los anestésicos adecuados por vía intravenosa o endotraqueal, o ambas. Dicha posibilidad puede conllevar la aparición de efectos adversos.

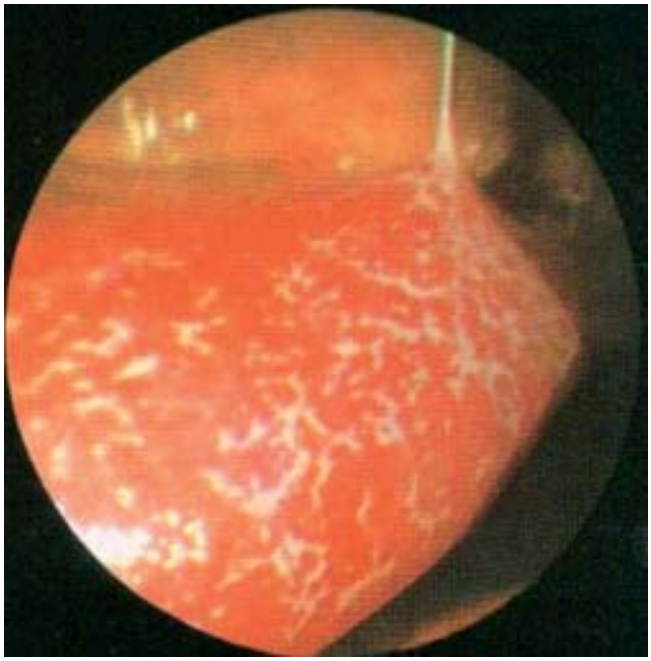


Fig. 125.12. Síndrome Fitz Hugh Curtis. Superficie hepática con adherencia gruesa en su parte posterior y cápsula de Glisson engrosada.

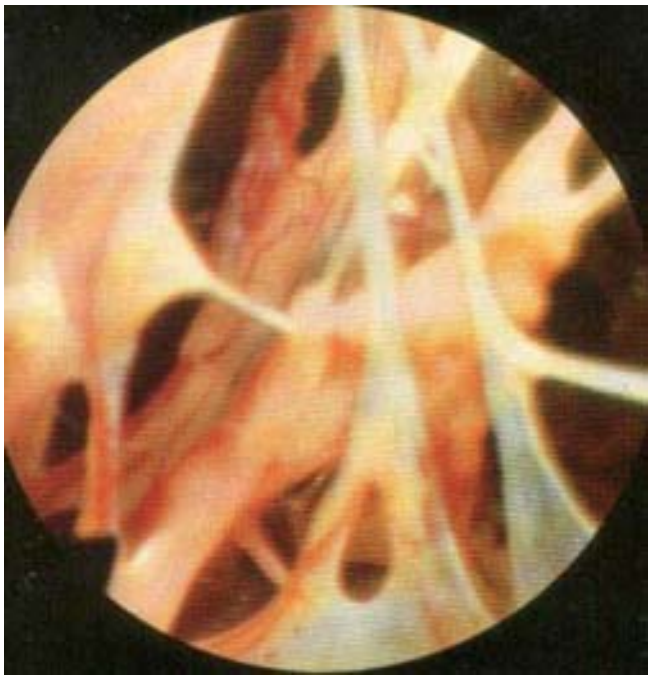


Fig. 121.13. Adherencias abdominales múltiples que impiden la visualización de los órganos de la cavidad abdominal.



Fig. 121.14. Adherencia del epiplón al borde del hígado.

Biopsia hepática

La biopsia hepática se realiza por vía transparietal (percútanea), quirúrgica y transyugular. Es una indicación ante ictericia aguda y crónica, enfermedad hepática crónica, hepatomegalia de causa no explicada y sospecha de enfermedades metabólicas y enfermedades sistémicas o infecciosas, como las granulomatosis hepáticas. La muestra de tejido obtenida puede medir entre 1 a 4 cm de largo y contiene 5 a 20 lobulillos que representan el estado anatómico general del órgano. Habitualmente en el niño se hace a ciegas, por lo que resulta de valor su ejecución bajo control por laparoscopia, en ciertas circunstancias, como la presencia de lesiones focales del hígado debido a hiperplasia nodular focal incipiente o granulomas de distintas causas y distribución heterogénea en el órgano, como las lesiones producidas por la larva migrans visceral, descritas por Llanio, lo cual justifica la necesidad de realizar la biopsia hepática bajo control laparocópico.

En la cirrosis hepática, la biopsia hepática percutánea, puede en ocasiones, y más aún cuando se trata del trocar de Menghini, obtener muestras fragmentadas de tejido hepático o resultados falsos negativos, cuando la biopsia se obtuvo de un nódulo de regeneración. En estos casos, la biopsia hepática combinada con laparoscopia aporta mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de cirrosis.

Es requisito indispensable, previo a la biopsia hepática, indicar coagulograma completo (coagulación, sangramiento, conteo de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de trombina

y retracción del coágulo), el cual debe ser reciente y normal. Además, hemograma para conocer el valor de la hemoglobina, la cual debe ser superior a 100 g/L. La biopsia hepática puede producir complicaciones que se enumeran en el cuadro 125.2.

Cuadro 125.2. Complicaciones de la biopsia hepática

- Hemorragia.
- Hematomas intrahepáticos.
- Hemobilia.
- Fístula arterio-venosa.
- Peritonitis biliar.
- Pleuritis, neumotórax.
- Punción de otros órganos: riñón, colon.
- Infección.

Endoscopia digestiva superior

La aparición de endoscopios flexibles de fibra óptica en la década de los 60 revolucionó el diagnóstico de las enfermedades gastrointestinales, permitiendo la visualización directa de las diferentes lesiones y la toma de biopsias. Actualmente, la endoscopia digestiva superior (EDS) es parte integrante fundamental de la práctica de la gastroenterología; se puede realizar a cualquier edad. Debe hacerse por personas con experiencia en este tipo de procedimiento.

Con el desarrollo tecnológico, los equipos actuales permiten su utilización como arma terapéutica para salvar vidas y evitar intervenciones quirúrgicas mayores.

La EDS debe ser realizada en la unidad de endoscopia con el monitoreo de los signos vitales y acceso a todos los medios de compensación hemodinámica necesarios.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Con el tiempo, las indicaciones de la EDS han ido aumentando y las contraindicaciones han ido disminuyendo. Las indicaciones más importantes serán expuestas en los cuadros 125.3 y 125.4 y algunas de ellas se discutirán someramente.

Cuadro 125.3. Indicaciones diagnósticas de la EDS

- Dolor abdominal.
- Vómitos.
- Disfagia.
- Sangrado digestivo alto.
- Anemia resistente al tratamiento.
- Ingestión de cáusticos.
- Hipertensión portal.
- Hallazgos anormales a los rayos X.

Cuadro 125.4. Indicaciones terapéuticas de la EDS

- Hemostasia de lesiones varicosas y no varicosas.
- Dilataciones.
- Extracción de cuerpos extraños.
- Gastrostomía percutánea.
- Polipectomías.

El dolor abdominal debe ser investigado endoscópicamente cuando se sospeche que su causa es de origen péptico o inflamatorio. Será tributario de este proceder el dolor de localización epigástrica de intensidad moderada o severa que guarde una relación prandial, aliviándose con la ingestión de alimentos (especialmente la leche) y que tenga ritmo y periodicidad que despierte al niño en horas de la noche. La EDS está indicada en aquellos casos con vómitos persistentes de causa desconocida, en que se sospeche lesiones obstructivas intrínsecas del tubo digestivo alto como membranas, estenosis, tumores, etc. También para el diagnóstico de lesiones ácido-pépticas como úlcera gastroduodenal, infección por *Helicobacter pylori* o enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Las estenosis esofágicas en el niño son de causa variable; las más frecuentes son la esofagitis péptica o cáustica y las asociadas a correcciones quirúrgicas de lesiones esofágicas.

La evaluación de las lesiones sangrantes del segmento esofagogastroduodenal se diagnostican a través de la EDS. Debe de ser realizada de forma urgente, bajo anestesia general, cuando la hemorragia es severa con peligro para la vida del enfermo. También debe hacerse cuando el sangrado es recurrente o de origen desconocido.

En casos de malabsorción se indica la EDS para la obtención de muestras de biopsia de intestino que permitan el diagnóstico de la enfermedad celíaca. Aunque a través de la EDS se pueden tomar muestras de frotis del duodeno, el diagnóstico de giardiasis no justifica, de acuerdo con criterios de costo-beneficio, su realización. Dicho de otra forma, la giardiasis no constituye una indicación de EDS.

En resumen, la endoscopia es un medio de apoyo al diagnóstico clínico y del examen físico.

Las contraindicaciones de la EDS se exponen en el cuadro 125.5.

Cuadro 125.5. Contraindicaciones de la EDS

- Inestabilidad cardiovascular.
- *Shock*.
- Perforación de víscera hueca.
- Lesiones cervicales inestables.
- Vía aérea no estable.
- Preparación inadecuada del paciente o la familia.

Patología de esófago

Esófago normal. La mucosa del esófago normal es de color rosa pálido peculiar con una trama vascular fina. Presenta áreas de estrechamiento normal (Fig. 125.15). Un ligero eritema en el extremo distal del órgano es normal, por lo que es difícil, en ocasiones, distinguir un esófago normal de uno inflamado. En su extremo distal contrasta con la mucosa gástrica de color rojo salmón formando una línea llamada línea Z.



Fig. 125.15. Esófago normal (mucosa de aspecto y color normal, vasos por transparencia, luz permeable).

Esofagitis. La EDS permite evaluar el estado de la mucosa, la extensión de las lesiones y la toma de biopsias. La esofagitis péptica es más frecuente en zonas distales. El edema de la mucosa y la pérdida del patrón vascular de ella son considerados como el estadio inicial de la esofagitis (Fig. 125.16). La presencia de exudados y erosiones, únicas o múltiples, lineares o circunferencial, confluyentes o no, son expresión de una severidad mayor del proceso (Fig. 125.17). El aspecto endoscópico de las esofagitis según Savary y Miller se clasifican en el cuadro 118 9.

Esófago de Barrett. En éste el epitelio escamoso estratificado del esófago es sustituido por epitelio columnar especializado con células caliciformes. Actualmente, el diagnóstico se restringe a aquellos casos con metaplasia intestinal. Solo se puede diagnosticar por endoscopia y biopsia. Se recomiendan 4 tomas de biopsia (una en cada cuadrante). Se estima que su presencia aumenta el riesgo de adenocarcinoma del esófago, por lo que debe ser tratado agresivamente. Macroscópicamente, se presenta como una zona muy enrojecida que contrasta con la mucosa rosa pálida del resto del esófago (Fig. 125.18). Puede comprometer toda la circunferencia del órgano o aparecer en forma de lenguetas digitiformes lineales o como islas de una mucosa enrojecida separadas de la unión esofagogástrica. El estudio histológico confirma el diagnóstico.

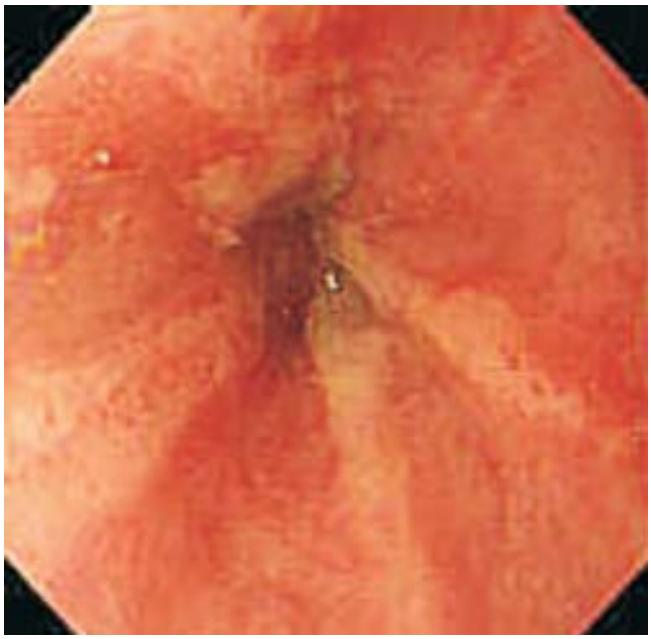


Fig. 125.16. Esofagitis (eritema y congestión del tercio distal del esófago con exudados blanquecinos. Esofagitis grado I-II).



Fig. 125.17. Esofagitis (eritema y congestión con aumento de la vascularización más pronunciado. Esofagitis grado II-III).



Fig. 125.18. Enfermedad por reflujo gastroesofágico (esófago de Barrett, displasia, lesión premaligna).

Várices esofágicas. El sangrado variceal es la complicación más severa que ocurre en pacientes con HTP y requiere de la atención en forma emergente de un equipo multidisciplinario (Fig. 125.19). El tamaño de las várices esofágicas es uno de los factores más importantes que conducen a la hemorragia digestiva relacionada con la HTP. Otros factores son la presión intravariceal, el espesor de la pared de la várice, el color de estas y la presencia de máculas o moteado rojo cereza (cherry red spots).



Fig. 125.19. Sangrado digestivo por rotura de várices esofágicas (gran coágulo en la luz esofágica por rotura de várices que ocluye la luz e impide la visualización de otras estructuras).

Hay diversas clasificaciones sobre el grado de las várices de acuerdo con su aspecto endoscópico. (Figs, 125.20, 125.21, 125.22). Según su apariencia las várices esofágicas se clasifican en el cuadro 118.12.

Estenosis cáustica. La causa más frecuente de estenosis del esófago en la infancia es la ingestión accidental de sustancias altamente corrosivas. El problema de la disfagia en niños y adolescentes merece especial consideración. Debido a los avances en su cuidado con nuevas técnicas de dilatación, que son mejor toleradas, requieren de poca manipulación, tienen un alto margen de seguridad, un mínimo de complicaciones y mejores resultados, a largo plazo se evitan intervenciones quirúrgicas mutilantes.

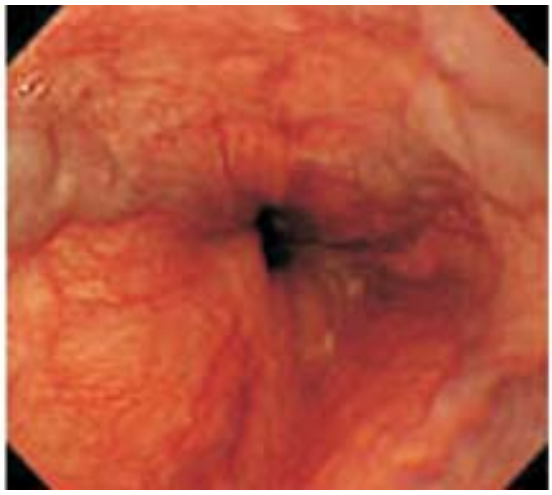


Fig. 125.20. Várice esofágica dilatada, tortuosa, que no protruye ni ocluye la luz. Várices grado I-II.



Fig. 125.21. Várices tortuosas que protruyen hacia la luz sin ocluirla. Várices esofágicas grado III.

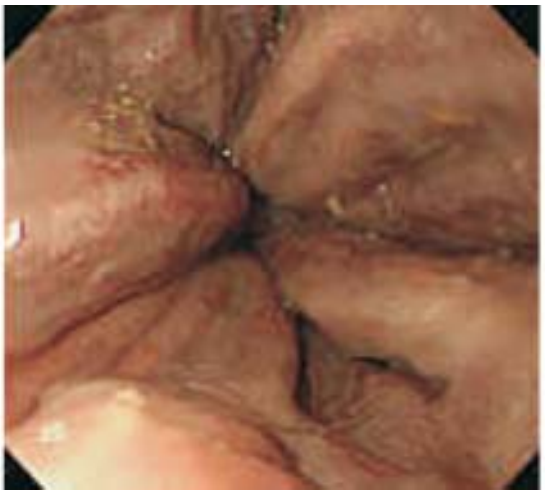


Fig. 125.22. Várices esofágicas dilatadas, tortuosas, que protruyen hacia la luz ocluyéndola. Red spots. Várices esofágicas grado IV.

La radiología precisa la localización, el aspecto, la longitud y la extensión del proceso.

La endoscopia define mejor el estado real de la mucosa supraestenótica. El aspecto endoscópico anular es un estrechamiento corto, más o menos cerrado de grado variable y cuando este es franqueado, la mucosa infraestenótica no aparece inflamada. El segmento estenótico muestra una mucosa edematosa, fibrótica, hiperémica, ulcerada y con cicatrices queloideas (Fig. 125.23).

Sobre la base de estos datos *Villa Gómez* clasifica las variedades de las estenosis esofágicas en anulares, tubulares y totales. De acuerdo con *Bernal* son largas, múltiples, tortuosas, fibrosas y con seudodivertículos. Presentan mayor riesgo de complicaciones que las estenosis de otras causas.

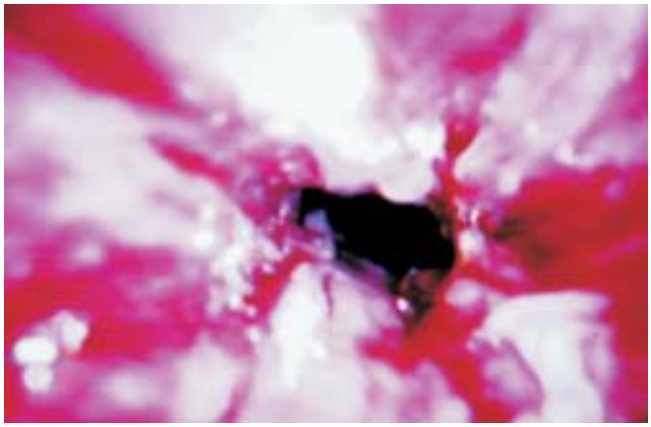


Fig. 125.23. Estenosis poscáustica del esófago (marcada reducción de la luz, 3 mm aproximadamente; gran fibrosis con bandas de colágeno, zonas de mucosa con eritema y friabilidad).

Cuerpos extraños. La ingestión de cuerpos extraños constituye un accidente relativamente frecuente en pediatría como causa de un descuido. Entre el 10 y el 20 % de los cuerpos extraños deben ser extraídos por endoscopia. Hay una gran gama de objetos que son ingeridos: monedas, baterías, semillas, alfileres, etc. (Fig. 125.24). En el esófago, se pueden atascar en uno de los estrechamientos fisiológicos del órgano o en una estenosis de calibre no muy estrecho, constituyendo entonces una forma de comienzo de esta. Nunca deben ser empujados con el endoscopio para que pasen, pues existe el riesgo de perforación. Cuando el cuerpo extraño es punzante, debe de ser extraído de urgencia al igual si se trata de una batería. Algunos objetos metálicos pueden ser extraídos por un extractor magnético. Las monedas u otros objetos generalmente se sacan con un asa de Dormia u otra de las pinzas diseñadas al efecto. Toda extracción debe hacerse bajo anestesia general endotraqueal para evitar el riesgo del pasaje del cuerpo extraño a la vía aérea.



Fig. 125.24. Cuerpo extraño intraesofágico (semilla semidigerida en la luz esofágica).

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

Esclerosis endoscópica de várices esofágicas (EEVE). La inyección endoscópica de una sustancia esclerosante en las várices esofágicas es un tratamiento alternativo de la hemorragia recurrente en el niño por ruptura variceal, puesto que el tratamiento derivativo no siempre es posible y tiene grandes complicaciones (Fig. 125.25).

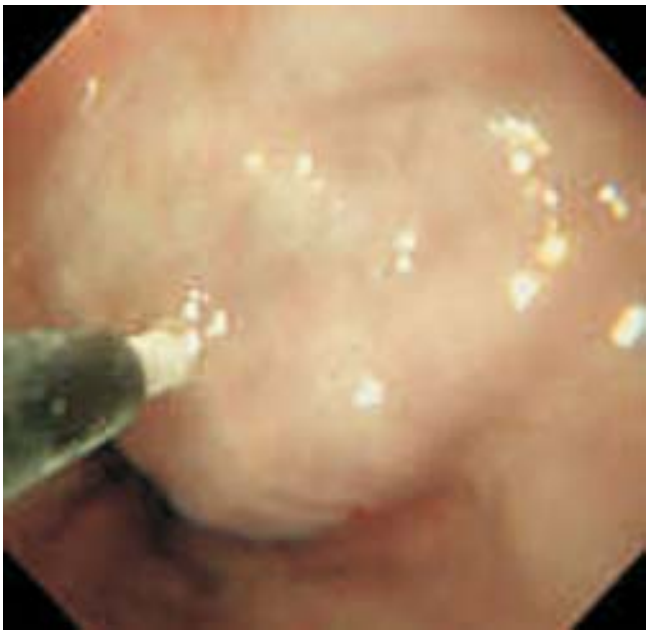


Fig.125.25. Esclerosis endoscópica de várices esofágicas (punción intravariceal a través de aguja inyectora, habón de sustancia esclerosante).

La EEVE ha sido utilizada en el control del sangrado activo y la prevención del recurrente. Aunque la mayoría de los estudios han sido en pacientes con cirrosis hepática, el método ha demostrado ser de utilidad en el sangrado variceal por obstrucción extrahepática de la vena porta, el que constituye la mayoría de los niños con HTP.

Se ha comprobado que el riesgo de la EEVE es mínimo en los casos de trombosis portal y puede constituir el tratamiento definitivo, ya que además de controlar la hemorragia, permite al niño alcanzar la edad ideal para llevar a cabo la derivación e incluso, en ocasiones, hace que esto no sea necesario.

Existen tantas variaciones en la técnica de escleroterapia como endoscopistas realizándola. Una de las más importantes cuestiones que continúa sin dilucidar es el sitio ideal para la inyección del esclerosante. La mayor diferencia en la técnica de la escleroterapia es si la sustancia esclerosante se inyecta directamente en el interior de la vena con el objetivo de inducir la trombosis venosa y obliterar la luz de esta o si por el contrario la sustancia esclerosante se inyecta en la lámina propia y la submucosa adyacente a la várice para producir una reacción inflamatoria inicial seguida de fibrosis de la pared del esófago sin llegar a obliterar las várices. El primer método llamado intravariceal es el de preferencia de autores angloamericanos, mientras que el segundo, paravariceal, lo es de los autores europeos. Se ha argumentado que la técnica intravariceal debe ser la de elección, ya que además de ser efectiva en el control del sangrado también logra la erradicación de las várices en un período de tiempo más corto. Sin embargo, estudios de endoesclerosis de várices a largo plazo plantean que la técnica paravariceal tiene la ventaja de una menor incidencia en la recurrencia de las várices. Además, en ocasiones, es técnicamente imposible el abordaje por vía intravariceal.

En cuanto a las sustancias esclerosantes hay experiencias que demuestran, a través de largos años de trabajo, que el polidocanol es la sustancia ideal para este tipo de tratamiento. Sin embargo, en caso de várices fúndicas o esofágicas de gran calibre se ha ensayado con éxito su obliteración con bucrilato.

Se ha utilizado además el morruato de sodio obteniendo buenos resultados. Comparado con el polidocanol se obtiene más rápidamente la obliteración y reducción del calibre de las várices; pero al ser la reacción ulceronecrótica más fuerte, se producen con más frecuencia complicaciones, como por ejemplo la perforación esofágica.

Entre las principales complicaciones de la técnica están:

- Ulceraciones y erosiones de la mucosa esofágica.
- Perforación esofágica.
- Disfagia y estenosis.
- Sangrado recurrente.

Existen otras manifestaciones como fiebre, dolor retroesternal y sangrado recurrente mínimo, que deben ser considerados como efectos secundarios del método y no como complicaciones.

Ligadura de várices esofágicas. La ligadura de las várices es un método que se desarrolló como respuesta a la necesidad de contar con una variante de tratamiento que sea tan eficaz como la escleroterapia en el control del sangrado, prevenir el resangrado y erradicar las várices, pero que esté libre de sus complicaciones.

Durante la ligadura, no se introducen sustancias químicas en la circulación, por lo que las complicaciones sistémicas causadas por la diseminación de sustancias esclerosantes no ocurren. Por esto y por el alto precio de los esclerosantes, la ligadura supera a la esclerosis. La ligadura de las várices esofágicas ha sido utilizada como método único de tratamiento o en combinación con la escleroterapia.

La técnica consiste en situar por vía endoscópica pequeños anillos elásticos en un área de mucosa que contenga vasos dilatados (Figs125.26, 125.27, 125.28, 125.29, 125.30).

La técnica es fácil de realizar y retarda o detiene el sangrado activo al inducir un espasmo de la pared

esofágica, por lo que es efectiva en el tratamiento de pacientes con sangrado activo. En cuanto a la eficacia de la terapia combinada, esta no tiene ventaja sobre los otros métodos, pero reduce el número de sesiones de tratamiento para erradicar las várices y logra menos episodios de resangrado.

En términos del control del sangrado activo, la prevención de la recurrencia y la sobrevida, los resultados de la ligadura son iguales y en algunos estudios superiores a la esclerosis. Las incidencias de las neumonías y las estenosis esofágicas asociadas a la ligadura son bajas.

Hoy se considera a la ligadura como el tratamiento de elección en el tratamiento de las várices. Se considera este método como factible, seguro y efectivo para el tratamiento de las várices en niños, incluso en casos de enfermedad hepática descompensada.

Dilatación de esófago: las bujías de Savary Gilliard son dilatadores propulsivos que consisten en unos tubos de polivinilo transparentes con una zona radioopaca en su diámetro mayor, que sirve para su control radiológico con su punta afilada en forma de huso y un canal central para el paso de la guía metálica que permite no sea introducida a ciegas. El extremo distal de la guía consiste en un pequeño muelle flexible que evita el trauma y la perforación.

No son introducidos a ciegas y permiten un paso más suave a través de la zona estenótica. La guía metálica se coloca bajo control endoscópico (Figs.125.31 y 125.32) y los dilatadores avanzan sobre esta permitiendo el paso repetido de dilatadores bajo control radiológico (Fig. 125.33), brindando un máximo de seguridad. Estos dilatadores tienen indicación precisa en estenosis particularmente resistentes.

En el Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" se realizan las dilataciones previa endoscopia exploratoria bajo anestesia general endotraqueal con un vídeo endoscopio cuyo tubo de inserción tiene un diámetro de 9,8 mm. Al franquear con la guía metálica la estenosis, se retira el endoscopio y se pasan a través de esta las bujías de Savary de 5, 7, 9 y 11 mm. En una fase inicial de tratamiento, se realizan las dilataciones con una periodicidad semanal hasta pasar la bujía de mayor calibre. Posteriormente, se continúa con sesiones de dilataciones periódicas al aparecer los síntomas de disfagia.

Al año de la primera sesión de dilatación, se realiza una evaluación para conocer los resultados finales de tratamiento. Los pacientes se clasifican de acuerdo con los siguientes criterios:

- Curado, cuando evolutivamente al realizar esofagoscopia de control, el equipo pasa sin dificultad hasta el fundus gástrico. Lo que equivale a una luz esofágica de 10 mm o más.
- Mejorado, si el paciente presenta disfagia a los sólidos de forma esporádica y se hace necesario dilatarlo con intervalos entre 3 y 6 meses.
- Fracaso, cuando al intentar realizar la dilatación no es posible el paso de la guía metálica por la estenosis, se requiere de una gran presión para pasar la bujía sin la suavidad requerida u ocurren complicaciones que imposibilitan seguir con el tratamiento.

Las dilataciones con el método de balón aplican fuerzas de tipo radial contra la estrechez. La dilatación se realiza por la aplicación de una presión directa. Esto teóricamente evitaría la ruptura que se produce durante la dilatación con bujías. Durante esta técnica el trauma es mínimo, reduciéndose el riesgo de perforación. El máximo diámetro de la dilatación está limitado por el tamaño del balón, no necesitándose del aumento secuencial en el diámetro de los dilatadores. Solo es necesario incrementar el tamaño del balón para lograr el efecto deseado. Por las características de la técnica, el trauma producido es mínimo. Su efecto puede ser limitado por la fibrosis densa del área estenótica y la extensión de la lesión.

Las ventajas de este método se relacionan con la adaptabilidad de la sonda de balón a la anatomía de la lesión, una mejor distribución de la fuerza de dilatación y control de la fuerza aplicada.

Los balones tienen una forma ovalada y se colocan con la estenosis en su zona central (Fig. 125. 34) y se inflan lentamente con material de contraste y con una presión específica para cada balón durante 3 o 4 min.

Inyectoterapia. Cuando las estenosis son muy intensas se precisa de un elevado número de dilataciones para lograr la curación. Lo prolongado del tiempo que se necesita para lograr la curación se convierte en un inconveniente.

Se usa un inyector convencional para las esclerosis de várices y se inyecta intralesionalmente un esteroide (betametasona o triamcinolona) en el lugar de la estenosis, después de una dilatación, para evitar la rápida cicatrización de las escaras producidas durante estas y reducir la fibrosis transmural (Fig. 125.35). En la literatura se reportan resultados satisfactorios sostenidos con esta terapéutica, lo que coincide con nuestra experiencia.

Podemos considerarlo como un complemento eficaz al tratamiento con dilataciones de las estenosis del esófago secundarias a la ingestión de cáusticos.



Fig. 125.26. Várice grado III-IV localizada, previa a aspirarse para su ligadura; se observa el dispositivo acoplado al extremo distal del endoscopio.



Fig. 125.27. Várice en el momento de ser aspirada en el tubo de inserción, previo a la ligadura.



Fig. 125.28. Ligadura de 2 várices en el curso de un episodio de sangrado.



Fig. 125.29. Várices necrosadas por ligadura una semana antes.

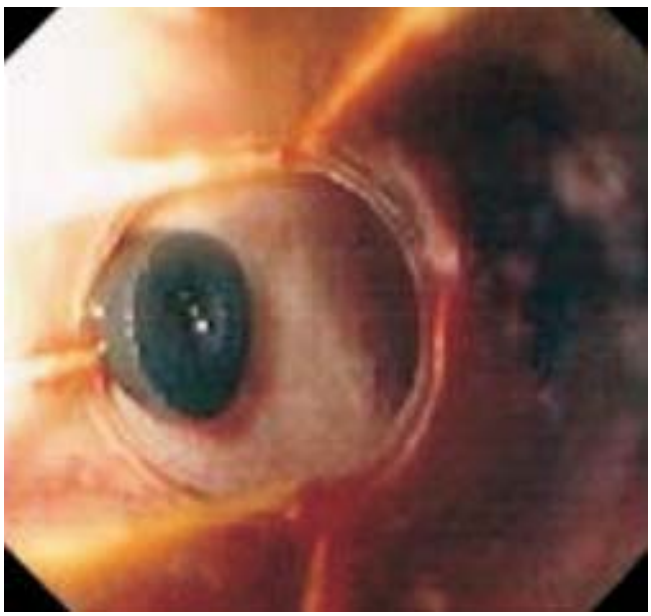


Fig. 125.30. Falla del método, banda elástica en la luz esofágica sin haberse podido cumplir el objetivo.

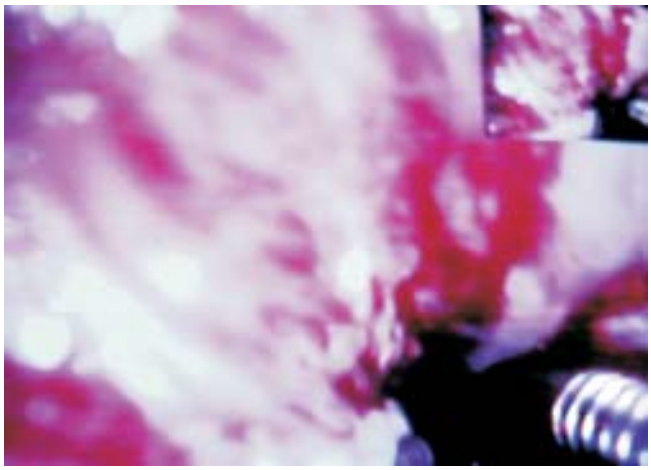


Fig. 125.31. Luz esfágica disminuida de calibre; se observa el paso de la guía metálica a través de la luz en el cuadrante inferior derecho.



Fig. 125.32. Paso de la guía metálica a través del endoscopio por la zona estenótica bajo visión directa y fluoroscópica simultáneamente.



Fig. 125.33. Paso de la bujía de Savary-Gilliard a través de la estenosis, deslizándose sobre la guía metálica.



Fig. 125.34. Dilatación por balón: se observa una doble muesca en la zona estenótica una vez inflado el balón.



Fig. 125.35. Se observa en el cuadrante inferior derecho la aguja inyectora lista para ser introducida en la zona de fibrosis.

Patología de estómago

Estómago normal: el estómago es dividido en 4 regiones anatómicas: el cardias, el fundus, el cuerpo y el antro. Posee 2 caras, una anterior y otra posterior, y 2 curvaturas, la curvatura mayor y la menor. Tiene 2 orificios: el cardias y el píloro.

La mucosa gástrica es de color rojo salmón. Los vasos sanguíneos no son visualizados.

La evaluación del cardias y del fundus precisa de la maniobra de retroversión del endoscopio. El cardias envuelve completamente el endoscopio y el fundus presenta los pliegues de la mucosa, de orientación casi siempre no longitudinal (Fig. 125.36). El cuerpo presenta pliegues mucosos más gruesos, dispuestos de manera longitudinal en dirección al antro. El límite del cuerpo es en la curvatura mayor, el final de los pliegues y en la curvatura menor, la incisura angularis. El antro se caracteriza por tener la mucosa lisa. El píloro se sitúa algunos centímetros distales a la incisura angularis (Fig. 125.37).

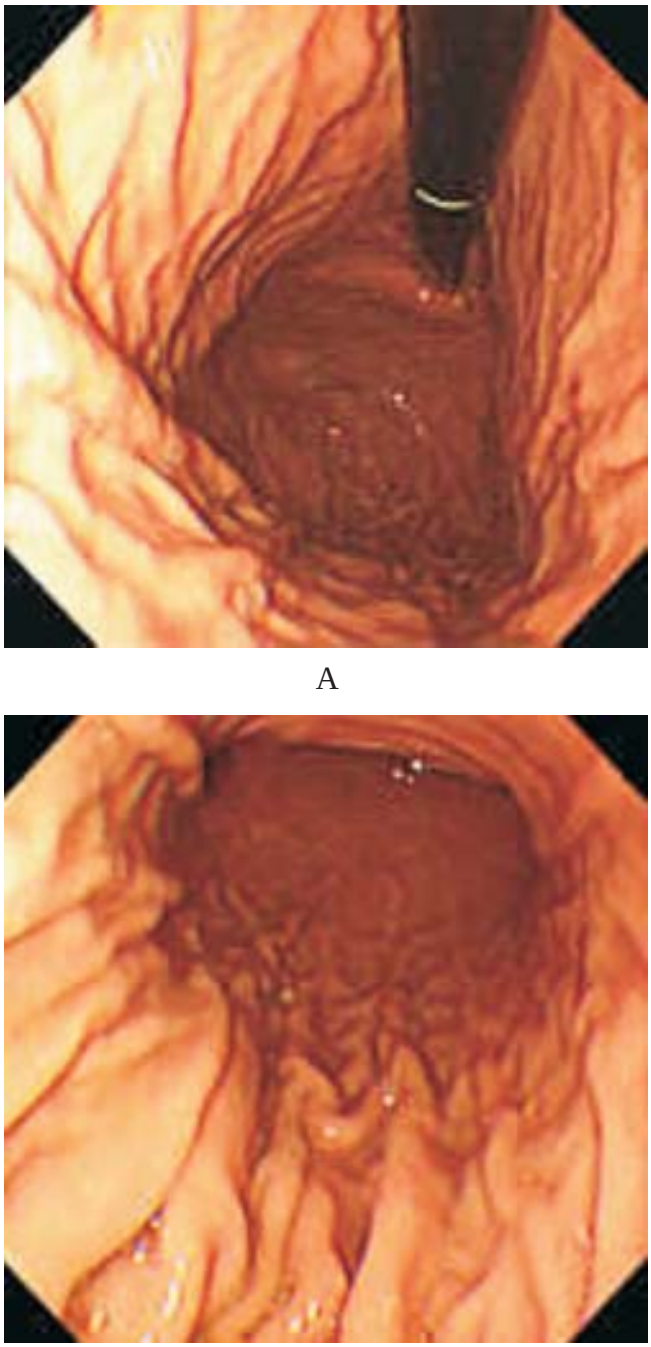
Gastritis.

Gastritis aguda hemorrágica. Es una forma especial de gastritis aguda, la más frecuente, a menudo grave.

Se caracteriza por lesiones agudas de la mucosa gástrica como erosiones y úlceras superficiales múltiples agudas de la mucosa gástrica, extendidas por la mucosa del cuerpo y el antro, e incluso el duodeno, junto a zonas de mucosa congestiva y con pequeñas petequias.

Con la endoscopia, se pueden apreciar el tamaño, forma, localización y número de las lesiones de la mucosa; también permite ver si las lesiones sangran activamente durante el procedimiento (Fig. 125.38). Otra de las ventajas de la endoscopia es su acción terapéutica directa sobre las lesiones sangrantes.

Gastritis crónica. Se caracteriza por lesiones histológicas crónicas, localizadas en el antro, en el cuerpo gástrico o en ambos. Su evolución es progresiva, por lo cual algunas lesiones inflamatorias superficiales de la mucosa gástrica pueden terminar en atrofia.



A

B

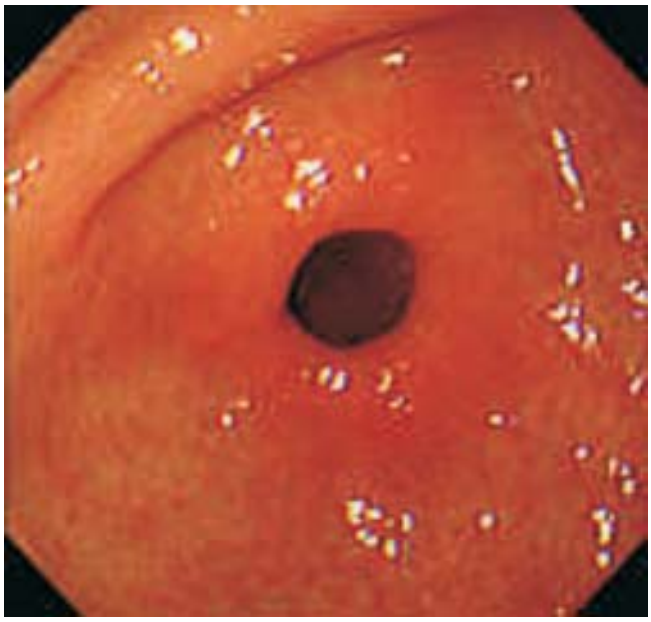
Fig. 125.36. Estómago normal. A. Maniobra de retroversión del endoscopio. El cardias envuelve completamente el endoscopio y el fundus presenta los pliegues de la mucosa, de orientación casi siempre no longitudinal. B. El cuerpo presenta pliegues mucosos más gruesos, dispuestos de manera longitudinal en dirección al antro.

Hay varias clasificaciones basadas en las lesiones histopatológicas y en la causa.

En 1990, el Congreso Mundial de Gastroenterología celebrado en Sidney aprobó una nueva clasificación, que tiene en cuenta la causa, la histología y las alteraciones endoscópicas.



A



B

Fig.125.37. Estómago normal. A. El antro tiene la mucosa lisa de color rojo sin vasos por transparencia. B. El píloro se sitúa unos centímetros distales a la incisura angularis.

El *H. pylori* aparece como agente causal en las gastritis crónicas de antro asociadas con úlcera duodenal; también se ha demostrado su presencia en las gastritis focales asociadas a úlcera gástrica y en las gastritis de antro y cuerpo (pangastritis) sin lesión ulcerosa.

Otras bacterias de la especie *Helicobacter,* como *Gastrospirillum hominis,* pueden infectar la mucosa gástrica en forma excepcional.

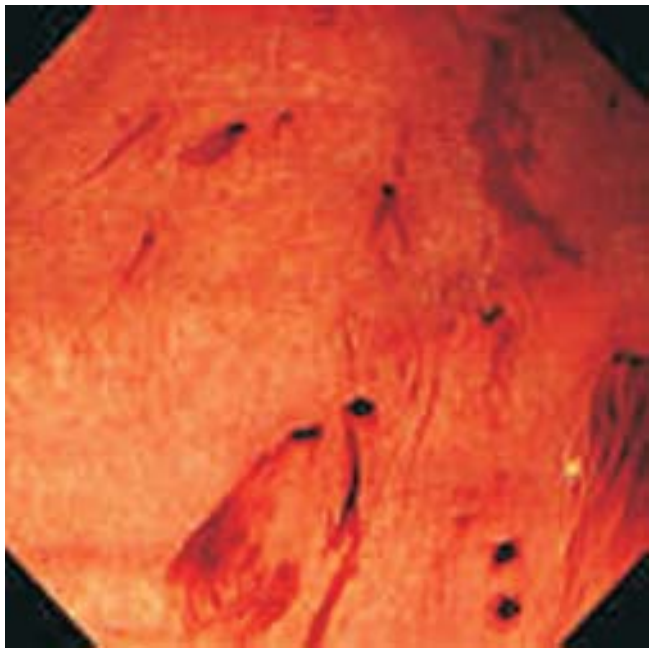


Fig. 125.38. Gastritis aguda hemorrágica (erosiones múltiples, superficiales, con sangrado activo en forma de babeo).

En cuanto a los aspectos endoscópicos, lo más característico son áreas de eritema difuso en la región antral o áreas focales enrojecidas, algunas veces como estrías longitudinales hiperémicas con edema y friabilidad con presencia de erosiones, exudados y puntos hemorrágicos (Fig. 125.39). El aspecto de nodularidad de la mucosa antral ha sido descrito entre el 30 y el 100 % de las niños con gastritis por *H. pylori* (Fig. 125.40) lo cual corresponde microscópicamente a folículos linfoides en la mucosa gástrica.

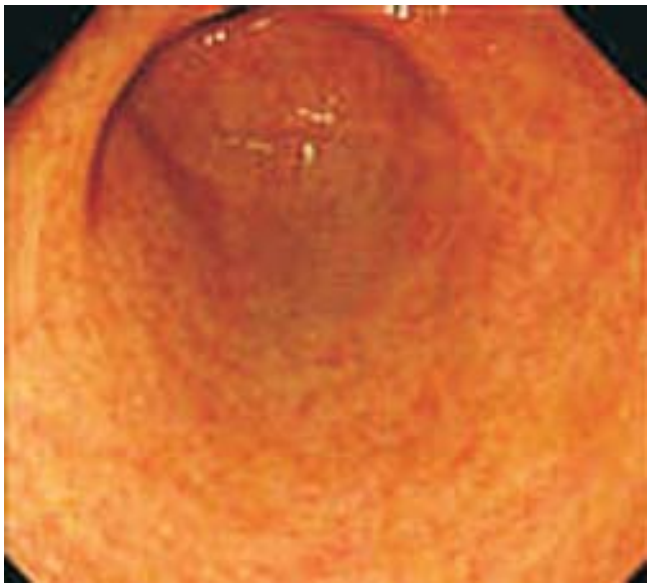


Fig. 125.39. Gastritis eritematosa antral (áreas focales de eritema que alternan con zonas pálidas y edema).

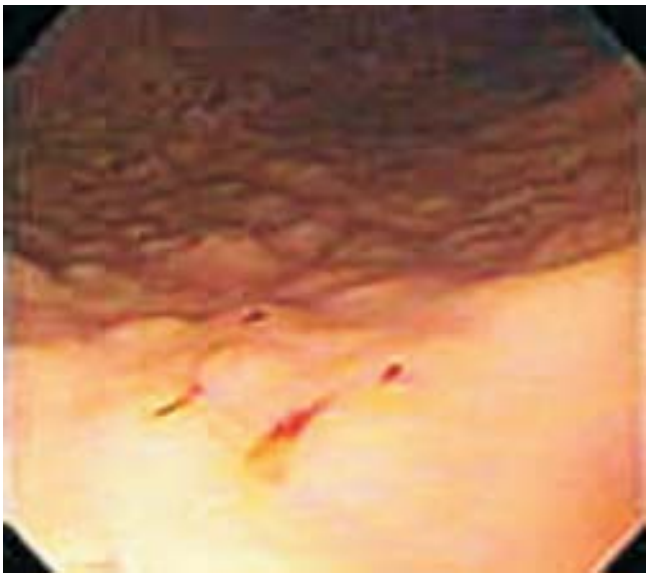


Fig. 125.40. Gastritis por *H. pylori* (aspecto de nodularidad de la mucosa antral con exudados y puntos hemorrágicos).

Durante la endoscopia, debe realizarse la prueba rápida de la ureasa en una muestra de biopsia y, si es posible, obtener otra para estudio histológico con coloración de hematoxilina y eosina, Giemsa o plata (técnica de Warthin-Starry). El cultivo microbiológico constituye una prueba muy valiosa con 100 % de especificidad y menor sensibilidad, que permite la realización de un antibiograma en pacientes con fallas terapéuticas.

Gastritis alcalina. Lesión de la mucosa gástrica producida por el paso del contenido duodenal hacia la luz gástrica, como consecuencia de trastornos funcionales de la región antropilórica o por la eliminación quirúrgica de esta región.

Las secreciones biliares (fosfolípidos, colesterol, ácidos biliares, etc.) y las secreciones pancreáticas (enzimas, bicarbonato, etc.) alteran el carácter del moco gástrico, provocan citolisis de las cèlulas epiteliales, degradan la barrera mucosa gástrica, provocan la retrodifusión de hidrogeniones e inhiben la secreción de bicarbonato.

La endoscopia muestra presencia de líquido de color amarillo verdoso, de cantidad variable, de aspecto bilioso y edema, eritema, exulceraciones, petequias, úlceras, etc. (Fig. 125.41).

Gastropatía portal hipertensiva. El origen de la hemorragia digestiva en el curso de la HTP no es solo por ruptura de várices en el esófago. La posibilidad de un sangrado a partir de una gastropatía portal hipertensiva es un hecho que se debe tomar en cuenta. Esta puede desarrollarse antes del tratamiento con esclerosis endoscópica de las várices o a consecuencia de este. Si previamente existiera una gastropatía portal hipertensiva, esta puede empeorar como consecuencia de este tipo de tratamiento. Dichos pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento concomitante con beta-bloqueadores.

Se produce por dilataciones vasculares en la mucosa y submucosa gástrica en el curso de la hipertensión portal. Endoscópicamente se observa una mucosa eritematosa en el fundus y cuerpo gástrico con un patrón en forma de mosaico asociado a petequias (Fig.125.42).

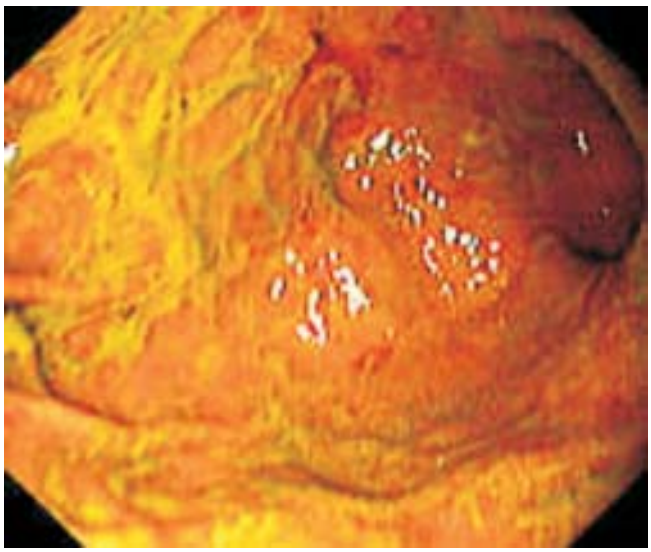


Fig. 125.41. Gastritis alcalina (presencia de líquido de color amarillo verdoso, de cantidad variable, de aspecto bilioso y edema, eritema, exulceraciones y petequias).

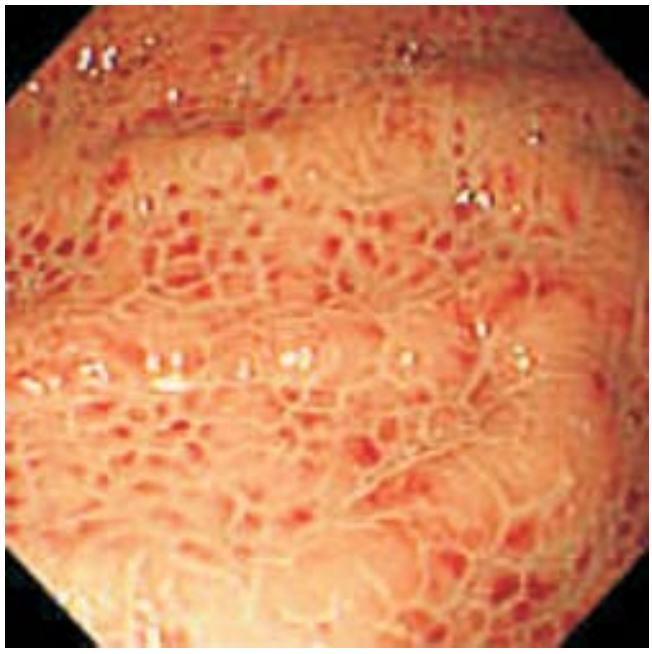


Fig. 125.42. Gastropatía portal hipertensiva (mucosa eritematosa en el fundus y cuerpo gástrico con un patrón en forma de mosaico asociado a petequias).

Bezoares. Son colecciones de material ingerido que con el tiempo se acumulan en el estómago o intestino delgado. Son cuerpos extraños poco comunes compuestos por pelo, fibra vegetal, goma, laca e incluso leche. De acuerdo con su composición pueden ser tricobezoares, fitobezoares, lactobezoares y farmacobezoares. Se presentan con síntomas de obstrucción intestinal alta y presencia de una masa en epigastrio.

La endoscopia confirma el diagnóstico al visualizar una masa gelatinosa, irregular, de volumen variable en dependencia del tipo y tamaño del mismo (Fig. 125.43).



Fig. 125.43. Bezoares. Masa gelatinosa irregular, de volumen variable en dependencia de su tipo y tamaño.

Patología de duodeno

Duodeno normal. El bulbo duodenal o la 1era. Porción, se inicia después del píloro y llega hasta la rodilla duodenal, presenta una mucosa rosada y lisa. Tiene forma de un cono.

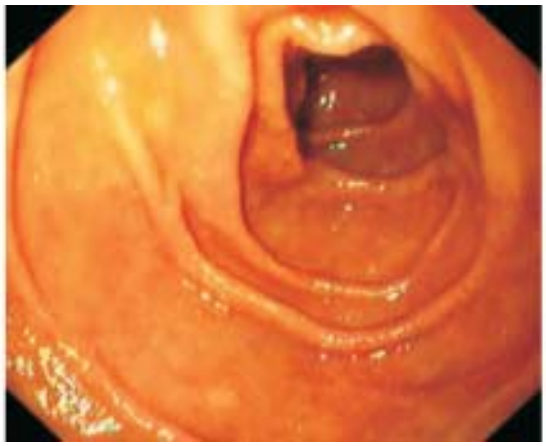
La segunda porción o descendente, va desde la acodadura superior a la inferior, y está surcado por pliegues circulares (válvulas conniventes o pliegues de Kerckring).

La papila mayor o de Váter está en la parte media de la segunda porción del duodeno y se ve como una protuberancia de la mucosa en los endoscopios de luz frontal (Fig. 125.44). La tercera porción o porción horizontal llega hasta el ángulo de Treitz.

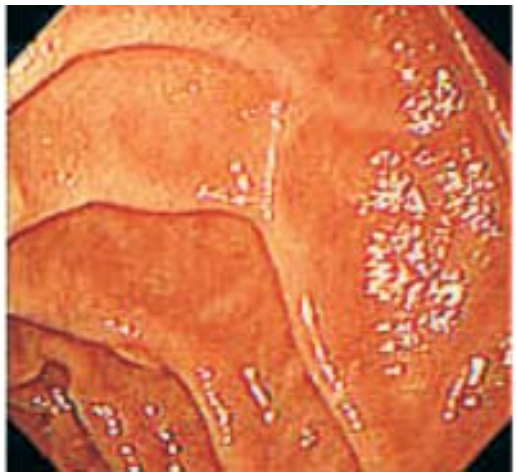
Úlcera péptica.

La endoscopia desplazó a la radiología en el diagnóstico de la úlcera péptica. Además, durante ella se realizan las pruebas para evidenciar la presencia de *H. pylori.*

Las úlceras presentan un fondo blanquecino más o menos profundo y la zona periulcerosa con edema y eritema (Fig.125.45).



A



B

Fig. 125.44. Duodeno normal (la 1ra. porción duodenal presenta una mucosa rosada y lisa, tiene forma de un cono. La segunda porción está surcada por pliegues circulares. La papila mayor o de Vater se ve como una protuberancia de la mucosa).



Fig. 125.45. Úlcera péptica (presenta un fondo blanquecino más o menos profundo y la zona periulcerosa con edema y eritema.

Puede ser causa importante de sangrado digestivo en forma de hematemesis y/o melena. La endoscopia permite de acuerdo con el aspecto de la úlcera, prever la posibilidad de resangrado (Fig. 125.46.).

Duodenitis. Las lesiones agudas del duodeno son de origen múltiple. Las producen drogas (AINEs), parásitos y otras causas como alergia alimentaria, linfangiectasia intestinal, etc.

Los parásitos más frecuentes son *Giardia lamblia*, *Strongiloides stercoralis y Ascaris lumbricoides*. El aspecto endoscópico de la mucosa es el de un eritema del bulbo duodenal con un punteado blanquecino y erosiones circundadas por un halo enrojecido (Fig. 125.47).

En la giardiasis del 60 al 80 % de los casos son asintomáticos, el aspecto de la mucosa varía desde un patrón normal hasta áreas focales de aplanamiento y edema de los pliegues.

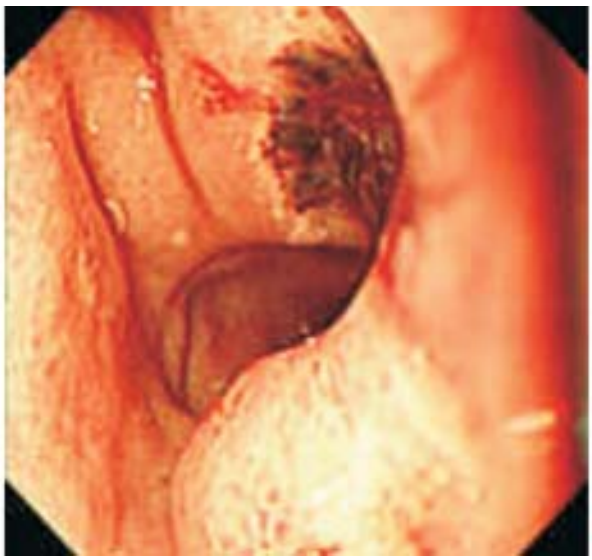


Fig. 125.46. Úlcera sangrante (cráter ulceroso con evidencias de sangrado reciente con edema de los pliegues circundantes).



Fig. 125.47. Duodenitis (mucosa edematizada con micropápulas en su superficie, signo de hiperplasia nodular linfoide).

Sangrado digestivo alto. Constituye una emergencia médica que necesita de una intervención inmediata por parte del equipo hospitalario. Alrededor del 15 % de las hemorragias masivas mueren y el 85 % se controlan. El diagnóstico y tratamiento del sangrado digestivo alto ha evolucionado con el advenimiento y desarrollo de la endoscopia. Su forma de presentación varía. Puede ser como hematemesis, melena o a forma mixta de hematemesis y melena.

Se considera como severo aquel que provoque hipotensión, al que se aspire sangre roja, necesite se transfunda más de 3 unidades de sangre en 24h y los niveles de hemoglobina. estén por debajo de 8 g %. En cuanto a la conducta que se debe seguir depende de la cuantía: ligero, moderado, severo y es necesario realizar panendoscopia de urgencia para precisar diagnóstico y definir si tratamiento médico o quirúrgico.

El sangrado no variceal, de acuerdo con los hallazgos endoscópicos y para valorar el pronóstico, según Forrest, se clasifica (ver Fig.119.1.).

Los procederes endoscópicos intervencionistas para el control del sangrado digestivo alto activo se explican en el capítulo 119 (ver Fig. 119.3).

En el Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" en un período de 10 años se han atendido 217 pacientes con sangrado digestivo alto, de los cuales las causas fundamentales, entre otras, fueron gastritis aguda hemorrágica, 39 %; rotura de várices esofágicas, 19 %; úlcera duodenal, 11 % y gastropatía portal hipertensiva 9 %.

Colonoscopia

La colonoscopia se ha desarrollado como un procedimiento seguro y efectivo para ser aplicado a niños y adolescentes que presentan signos y síntomas de desórdenes del colon. La inspección visual de la mucosa es un método directo para la detección de enfermedades del colon, su sensibilidad y especificidad mejoran mucho cuando se combina con examen histológico.

Existen varios estudios que han validado la superioridad de la colonoscopia en relación con la radiología en las enfermedades del colon, sobre todo cuando estas están situadas en el colon sigmoides. No obstante, la colonoscopia también tiene áreas donde el diagnóstico es difícil, como los pólipos localizados en curvaturas del intestino o en el borde anal, y la radiología puede ayudar a conocer las características del colon y precisar el lugar donde debe buscarse una lesión o ayudar a establecer el diagnóstico cuando la colonoscopia no se puede realizar de forma completa y se sospecha alguna lesión en el colon derecho, por lo que ambos exámenes se consideran que se complementan entre sí.

Desde que se comenzó a tratar de explorar el colon en los pacientes pediátricos, se han diseñado múltiples instrumentos con este fin. El desarrollo de instrumentos flexibles a principios de los años 60, permitía la exploración

fundamentalmente del colon distal. Los colonoscopios han sido muy variados en su diseño, y poseen un canal operativo que permite la introducción de accesorios para la toma de biopsias y realización de otros procederes. Más recientemente, se han introducido los equipos de videocolonoscopias que permiten mejor visualización de la mucosa e imágenes más nítidas (Fig.125.48).

La distancia alcanzada durante la realización de la colonoscopia es de gran importancia, teniendo en cuenta que la intención del colonoscopista, generalmente, es la revisión de todo el órgano, e incluso, en ocasiones, traspasar la válvula ileocecal para poder explorar las porciones más distales del íleon terminal; generalmente, el poder lograr este objetivo depende en parte de la habilidad del colonoscopista y de condiciones anatómicas del colon, que a veces hacen más difícil el proceder.

Para la realización de la colonoscopia es necesaria la limpieza completa del colon para que permita la completa visualización de la mucosa del órgano, existen varios métodos para lograr este fin: como la dieta pobre en residuos unido a laxantes y la limpieza mecánica mediante enemas evacuantes, otro método es la instilación constante de solución salina mediante gastroclisis que permite la limpieza del colon en un período más corto de tiempo; se han comercializado además soluciones orales que permiten la limpieza del colon como las soluciones electrolíticas de polyethylene-glycol de peso molecular 4000 (PEG): Dosis: 5 L/1,73 m^2 de superficie corporal en 3h o 25 ml/kg/h en 3h.

Las indicaciones de este proceder pueden clasificarse en indicaciones diagnósticas y terapéuticas. Dentro de las primeras, la más frecuente es el sangramiento rectal o enterorragia, aunque también se enumeran la evaluación de una anormalidad radiológica, la anemia ferropénica de causa no precisada, sangramiento rectal oculto, la evaluación y diagnóstico de las enfermedades inflamatorias del intestino, el estudio de diarreas crónicas de causa desconocida, el dolor abdominal crónico. También se indica este examen en pacientes con prolapso rectal, amebiasis recidivante, estudio familiar de pacientes con poliposis y su seguimiento, también en pacientes con síntomas no digestivos que pueden sugerir la presencia de enfermedades inflamatorias del colon, como es el caso de la artritis u otras manifestaciones sistémicas.

En los adolescentes en que ha comenzado de forma temprana una enfermedad inflamatoria intestinal o padecen de poliposis de tipo adenomatoso, es necesario la realización periódica de la colonoscopia para detectar precozmente cambios displásicos en los pólipos y evitar la aparición de neoplasias. Entre las indicaciones de la colonoscopia terapéutica, la más frecuente es la realización de polipectomías. También la extracción de cuerpos extraños, el tratamiento de otras lesiones sangrantes como las anomalías vasculares, la dilatación de estenosis, la descompresión en casos de megacolon agudo no tóxico y vólvulos.

Para este proceder, habitualmente no es necesario la utilización de tratamiento antibiótico, aunque con alguna frecuencia pueden desarrollar febrícula después de su realización, lo que se ha relacionado con el paso de bacterias al torrente sanguíneo, no obstante, existen algunos pacientes en los que es importante la profilaxis antibiótica como los que padecen de valvulopatías, presentan ascitis, se encuentran en plan de diálisis peritoneal e inmunodepresión. En estos casos, se utiliza fundamentalmente gentamicina.

Las contraindicaciones para la realización de la colonoscopia son pocas, en los niños, en los que se realiza necesariamente bajo anestesia general es importante tener en cuenta sus requerimientos mínimos.

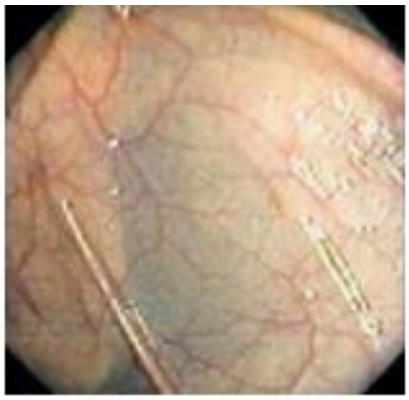
Existen algunas contraindicaciones absolutas como son: la colitis fulminante, y la posible perforación intestinal, signos de peritonitis en un paciente tóxico; otras contraindicaciones son relativas como la colitis severa aguda, la mala preparación del paciente que limita las posibilidades diagnósticas y además, aumenta la posibilidad de complicaciones durante la realización del proceder, las anastomosis quirúrgicas recientes, obstrucción intestinal parcial o completa, el aneurisma abdominal o iliaco. Los trastornos de la coagulación se deben corregir si se sospecha que haya que realizar algún proceder terapéutico.

A pesar de que esta prueba en manos experimentadas no debe tener muchas complicaciones, estas se calculan en el orden de 3,8 a 5 %, que varían según los diferentes autores y exámenes realizados; las más frecuentes son la perforación mecánica libre, la hemorragia peritoneal que puede deberse a laceraciones de la mucosa, ruptura esplénica, hematoma subcapsular hepático o desgarramiento mesentérico, el reflejo vagal y la hemorragia intraluminal; también se han descrito otras complicaciones menos frecuentes como el vólvulo con necrosis del íleon terminal, la pancreatitis aguda, y otras asociadas a la preparación como la deshidratación y la hipoglicemia y las asociadas a la anestesia.

En la experiencia adquirida en la realización de la colonoscopia, los diagnósticos más frecuentes son los pólipos, la hiperplasia linfoide del colon, las colitis inespecíficas y las enfermedades inflamatorias del colon (ver figuras 120.11, 120 19 y 120.20 en Enfermedades inflamatorias del colon), y las lesiones vasculares del colon. No obstante, en un número importante de pacientes, este proceder fue normal. La fisura anal que es la patología que más frecuentemente produce este síntoma en la infancia se diagnostica por la simple inspección de la región anal y no es motivo de indicación de colonoscopia. Los pacientes con colitis ulcerativa presentaron, fundamentalmente como manifestaciones clínicas enterorragia, diarreas crónicas, amebiasis recidivante y enfermedad hepática asociada; los que padecían enfermedad de Crohn presentaron diarreas crónicas asociadas a anemia y/o desnutrición (Fig. 125.49).



A



E



B



F



C



G



D



H

Fig. 125.48. Colon normal. A. Unión anorrectal. B. Válvula de Houston. C. Patrón vascular. D. Colon transverso. E. Ángulo hepático. F. Fondo ciego. G. Válvula ileocecal, orificio apendicular. H. Íleon terminal.

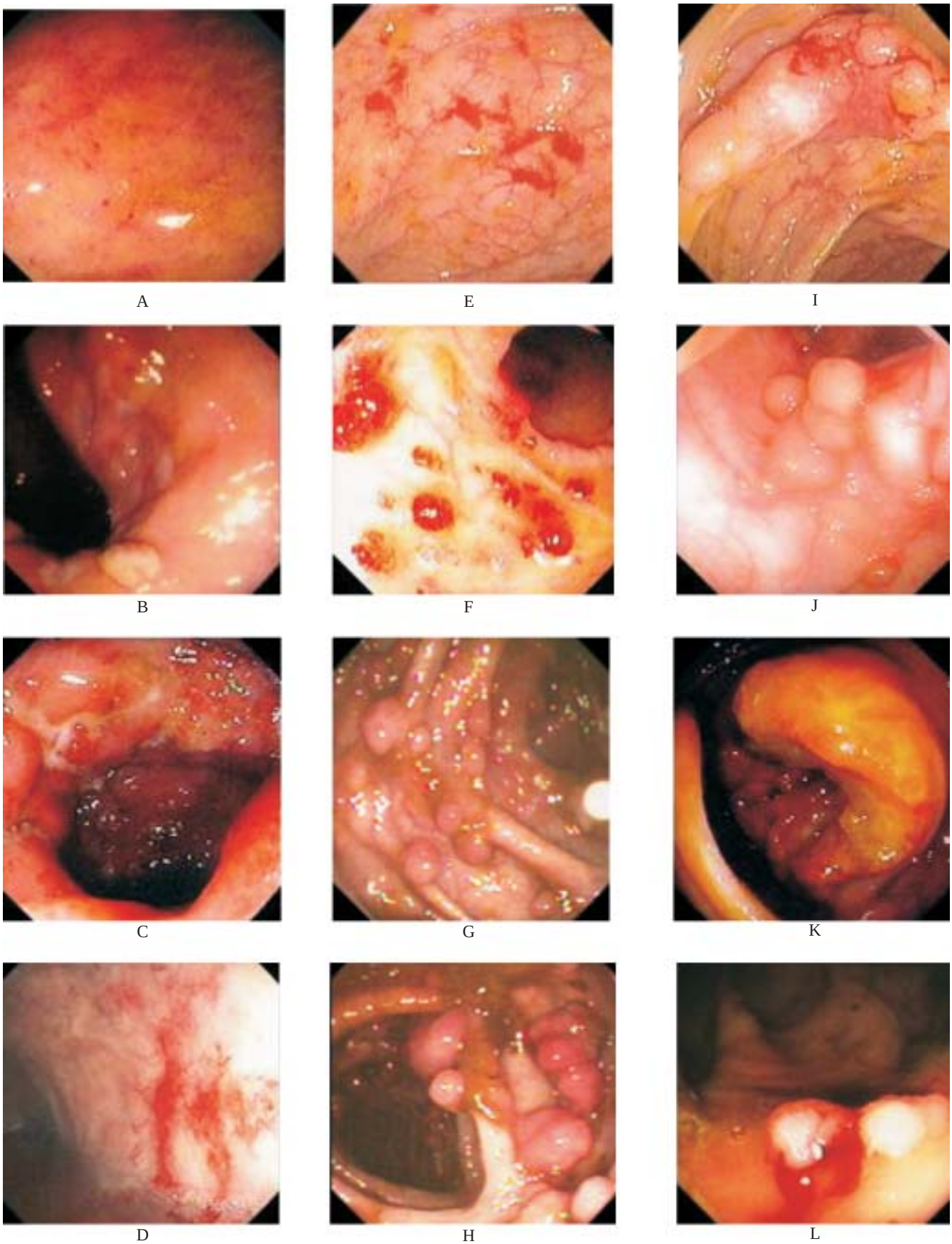
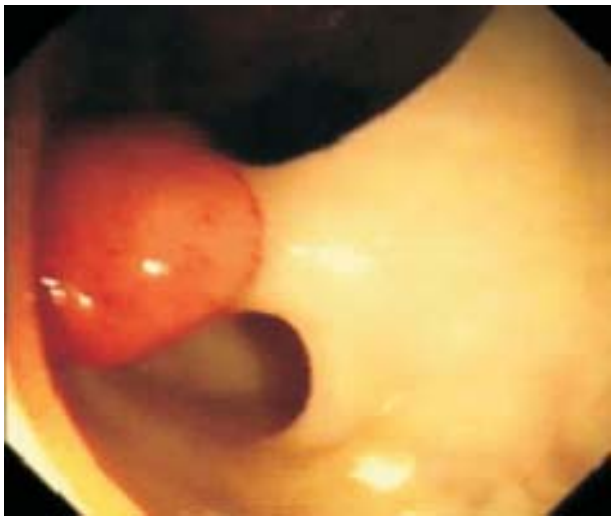


Fig. 125.49. Patologías endoscópicas del colon. A. Colitis por CMV. B. Proctitis ulcerativas. C. E. Crohn de colon. D y E. Angiodisplasia. F. HL colon. G y H. Poliposis juvenil. I y J. Pólipos adenomatosos. K. Adenocarcinoma. L. Pólipo sangrante.

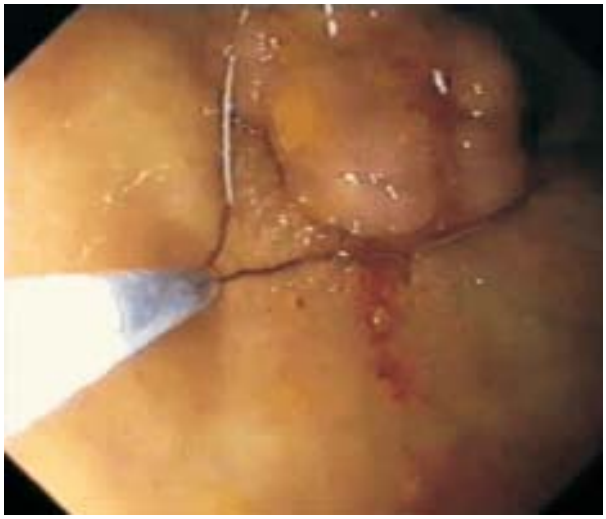
El proceder terapéutico que con más frecuencia se realiza en la infancia es la polipectomía endoscópica, que permite la extracción de los pólipos como tratamiento definitivo, además de su clasificación desde el punto de vista histológico, lo que posibilita establecer un pronóstico en relación con su recidiva y la posibilidad de evolución hacia el adenocarcinoma. Según lo encontrado, la mayoría de los pólipos estuvieron localizados en el recto y sigmoide fueron únicos, pediculados y menores de 1 cm.

Para la realización de este tratamiento se han descrito varias técnicas entre las que se incluyen la polipectomía con pinza caliente (hot biopsy) que es cuando se le añade electrocoagulación a la toma de muestra con pinza de biopsia; en estos casos, el tejido generalmente se destruye con la electrocoagulación y se pierde la posibilidad del estudio histológico. La polipectomía cuando el pólipo es mayor de 0,5 cm, generalmente se realiza con el asa de polipectomía diseñada para este fin, si no se combina con diatermia, se denomina polipectomía con asa fría; tiene el inconveniente de que al electrocoagularse el pedículo del pólipo, puede haber sangramiento, que generalmente es escaso, no está indicada en los pólipos de gran tamaño por la posibilidad de la existencia de vasos gruesos en el pedículo del pólipo que complicarían el proceder, por lo que muy frecuentemente se combina esta técnica con la electrocoagulación con asa diatérmica, que es la más frecuentemente utilizada y ofrece gran seguridad al operador. En ocasiones, es necesario tomar algunas medidas para mayor seguridad del paciente al realizar la polipectomía, como es inyectar el pedículo del pólipo con alguna sustancia que produzca vasoconstricción, y es a lo que llamamos polipectomía asistida. Cuando el pólipo es muy grande algunos autores prefieren realizar la extracción del pólipo en segmentos (técnica de piece meal) (Fig. 125.50).

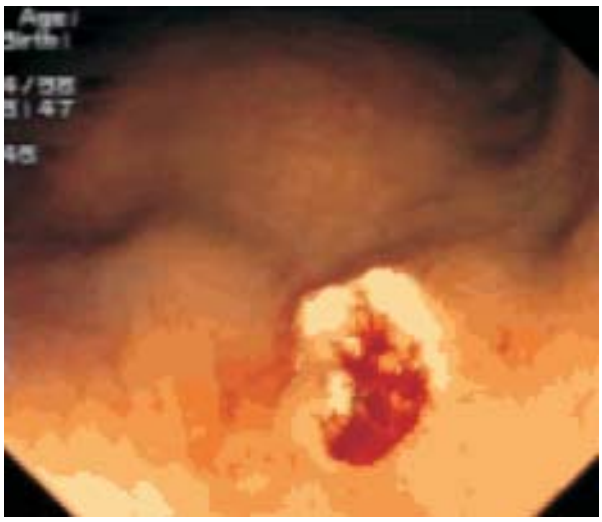
Otros de los procedimientos endoscópicos más utilizados en pediatría es la extracción de cuerpos extraños mediante la colonoscopia, con ayuda de pinzas diseñadas para este fin o incluso con las asas de realizar polipectomía.



A



B



C

Fig. 125.50. Colonoscopia terapéutica. Polipectomía endoscópica

Bibliografía

Laparoscopia y biopsia hepática

Beck K, Llanio R. Atlas en colores de laparoscopia. La Habana: ECIMED, 1991.

Cárdenas M, Fragoso T, Sagaró E, Longchong M, Wilson E. Alteraciones en las biopsias hepáticas en pacientes de oncopediatría portadores del virus B. Rev Gastroent Perú 1996;39-42.

Castañeda Guillot C, Fragoso Arbelo T, Grá Oramas B, BlancoRabasa E. Hepatitis crónica en el niño. Bol Méd Hosp Infant Méx 1980; 37:689-705.

Castañeda Guillot C, Fragoso Arbelo T. La laparoscopia en la enfermedad de Wilson. Rev Cubana Pediatr 1984;56:221-26.

Castañeda C, Fragoso T. La laparoscopia en el diagnóstico de las malformaciones en vías biliares extrahepática en el niño. Rev Cubana Pediatr 1984; 56:211-20.

Castañeda C, Fragoso T. Intéret de la laparoscopie pour le disgnostic des cholestases du nourrisson. Ann Pediat 1984;29-31.

Llanio R. La laparoscopia: Estudio del método y de su aplicación en el diagnóstico de las enfermedades abdomino-pelvianas. Med Lat Hab 1959;28:3-6.

Llanio R, Castro PL, Sotto A. La laparoscopia y la colangiografía laparoscópica en el diagnóstico del íctero prolongado del lactante. Rev Cub Ped 1965;37:159-65.

Llanio R, Sotto A. Larva Migrans Visceralis. Diagnostic par la Laparoscopie. Sem Hep París 1972;48:1223-25.

Llanio R, Sotto A, Jiménez G, Quintero M, Ferret O. Diagnóstico laparoscópico del íctero del recién nacido. Rev Cubana Pediatr 1975; 47:273-80.

Llanio R. Absceso hepático, Larva migrans Visceral, Tumores hepáticos. En: Laparoscopia en urgencias. La Habana: Ed. Científico Técnica, 1977: 45-51.

Procedimientos endoscópicos

Donatone JA. Endoscopia Digestiva. In Velasco Benítez CA. Enfermedades Digestivas en Niños. Cali. Colombia. 2003: 170-79.

De la Rionda LM, Fragoso T, Sagaró E, Delgado B, Larramendi O, Borbolla E. Tratamiento de las bujías de Savary-Gilliard en las estenosis esofágicas del niño. Rev Gastroenterol Perú 1995;15(2):152-7.

Fragoso T, Sagaró E, Trujillo ME, Córdoba S, Acosta R. La electrocoagulación endoscópica como método de control de la hemorragia digestiva activa en la infancia. Rev Soc Bol Ped 1992; 31 (1):2-4.

Fragoso T, Sagaró E, Trujillo ME, Lazo O, Delgado B, de la Rionda LM, Larramendi O, Borbolla E. Estenosis esofágicas benignas: tratamiento con las bujías de Savary-Gilliard. Rev Cubana Pediatr 2001;73(3):173-80. [http://bvs.sld.cu/revistas/Ped/vol173_3_01/Ped 04301.htm.].

Fragoso T. Los bezoares y cuerpos extraños. In Calva R. Editor. Gastroenterología Pediátrica y Nutrición. Mc Graw Hill. SLAGPN. México 2003: 249-57.

Haedo W, Sagaró E. La esofagogastroduodenoscopía en la infancia. Su valor en el diagnóstico de las enfermedades del tractus digestivo superior. Rev Cubana Pediatr 1986; 58 (5):619-24.

Sagaró E. Ingestao de Cáusticos. Atendimento nas Fases Aguda e Crónica. In Dias Da Silva MDA., Milward G. Endoscopia Pediátrica. Editorial Guanabara Koogan. Brasil. 2004 : 69-81

Sagaró E, Fragoso T, Córdova S. Escleroterapia endoscópica de várices esofágicas en niños. Rev Soc Bol Ped 1992;31(1):187-90.

Sagaró E. Hipertensión Portal. In Velasco Benítez CA. Editor. Enfermedades Digestivas en Niños. Cali. Colombia. 2003:170-179

Trujillo ME, Sagaró E, Fragoso T, Lazo O, Borbolla E, Rodríguez N. Ulcera gastroduodenal en pediatría. Rev Gastroenterol Perú 1997; 17 (2): 143-49.

Trujillo ME, Sagaró E, Fragoso T, Lazo O, Borbolla E, Rodríguez N. Gastroduodenal ulcer in pediatrics. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31(Supp2):S220.

Trujillo M E, Sagaró E, Oduardo M, Fragoso T, Acosta R, Anaya S. Endoscopia de urgencia en niños con afecciones del tractus digestivo superior. Pediatrika 2003; 23(6):42.

Colonoscopia

Cotton PB, WilliamsCB; Tratado Práctico de Endoscopia Digestiva. Barcelona: Ediciones Científico Técnicas, 1992.

García E, Jiménez G, Paniagua M, Fragoso T, Borbolla E, Cruz N. Colonoscopy in Pediatrics. Our experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr (JPGN) 2000; 31(S2):S104

García E, Domínguez M, Castañeda C, Borbolla E, Grá B. Clinical Features and follow up of polyps in children. J Pediatric Gastroenterol Nutr (JPGN) 2004; 39 (supp1): S645.

Jimenez G, Fragoso T, Paniagua M, González N, Grá B, Hernández W. Polipectomía endoscopia de colon en el niño. Rev Cubana Pediatr 1986;58(5):616-18.

Kaplan B, Benson J, Rothstein F. Lymphonodolar hyperplasia of the colon as pathologic finding in children with lower gastrointestinal bleeding. J Pediatr Gastroenterol Nurt 3: 704, 1985.

Mougenot JF. Endoscopie Digestive. In: Navarro J, Schmitz J. Editors. Gastroentérologie Pediatrique. París: Médicine-Sciences Flammarions. 1987; 475-84.

Oduardo M, López Nistal B, Sagaró E, Trujillo ME, Cárdenas M, Fragoso T, et al. Polyposis of the colon in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr (JPGN) 2004; 39(supp1): S341.

Rossi TM, HeitlingerLA, Newer Test and Procedures in Pediatric Gastroenterology. Editor P Rozen Frontiers of Gastroenterology Research Editorial Kanger. 1989.

Winter HS. Intestinal Tumours. Intestinal polyps. In: Allan Walker W, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB editors., Pediatric Gastrointestinal Disease, Pathophisiology, Diagnosis, Management. B.C. Decker, Philadelphia 2000: 796-809.

Capítulo 126

Introducción

Martha Longchong, Yaima Galán

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER INFANTIL

El cáncer en la edad infanto-juvenil es muy poco frecuente. Se calcula que su incidencia fluctúa entre el 1,5 al 2 % de todos los diagnósticos de cáncer que se realizan anualmente en el mundo. En Cuba, se diagnostica un promedio de 300 nuevos casos cada año en menores de 15 años de edad. En 2002 fueron reportados al Registro Nacional de Cáncer (RNC) de nuestro país, un total de 27 446 pacientes nuevos con cáncer, de los que 338 tenían menos de 15 años de edad, sin embargo, en 2004 fueron 276 y 117 entre 15 y 19 años sumados ambos sexos (Cuadros 126.1 y 126.2).

En la población de 15 a 19 años se observó predominio de las neoplasias malignas del sistema linfohematopoyético y aparecieron los tumores de pulmón, páncreas y colon en ambos sexos. El carcinoma de cervix se sumó al de cuerpo de útero y persistieron el de ovario y piel. Esta situación es preocupante, porque ocurren ya cánceres más comunes de los adultos relacionados con factores de riesgo externos y de hábitos de vida. Por eso, se debe insistir, desde las edades tempranas en la educación del paciente pediátrico y con su familia y para prepararlos para los riesgos a que están expuestos (hábitos dietéticos, exposición excesiva a la luz solar, relaciones sexuales en la adolescencia, hábito de fumar y alcoholismo).

En nuestro país, el cáncer es la principal causa de muerte después de los accidentes en niños y adolescentes (RNC: 2005-2006-2007), similar a los países con sistemas de salud desarrollados. No sucede así en los países del Tercer Mundo y en varios en vías de desarrollo, donde la desigualdad socioeconómica ha propiciado que la población infantil aún esté diezmada por las infecciones, la desnutrición y otros males, actualmente curables por los avances de la medicina contemporánea.

Cuadro 126.1. Incidencia de las neoplasias malignas en menores de 15 años. 2004.

Localización	Número	Tasa / 100 000hab.
Leucemia total	77	3,5
Linfoides	62	2,6
Mieloides crónicas	1	0,3
No específicas	9	0,1
Linfomas	49	1,8
L. Hodgkin	9	0,4
L. No Hohgkin	35	1,6
L. Burkitt	3	0,1
L. no especificados	1	0,1
Sistema N. Central	45	2,1
Ependimoma	3	0,1
Astrocitoma	19	0,9
Neuroectodermal	5	0,2
Otros gliomas	6	0,3
Otros especificados	1	0,1
Otros no especificados	11	0,5
Neuroblastomas	16	0,7
Ganglioneuroblastoma	3	0,1
Retinoblastoma	7	0,3
Tumores renales	13	0,6
Tumor de Wilms	12	0,6
T. renales no específicos	1	0,1
Tumores hepáticos	5	0,2
Hepatoblastoma	5	0,2
Tumores óseos	8	0,4
Osteosarcoma	8	0,4
Tejidos blandos	13	0,6
Rabdomiosarcoma	3	0,1
Otros especificados	9	0,4
Fibro y neurofibrosarcoma	1	0,1
Tumores de células germinales	10	0,5
Otros T. no específicos	1	0,1
Gonadales	5	0,2
Carcinomas y otras epiteliales	22	1,0
Carcinomas de tiroides	6	0,3
Carcinoma nasofaríngeo	1	0,1
Carcinoma de piel	4	0,2
Otros no especificados	11	0,5
Otras neoplasias no especificadas	8	0,4
Otros tumores especificados	5	0,2
Otros tumores no especificados	3	0,1
Total	276	12,6

Fuente: Registro Nacional de Cáncer

Cuadro 126.2. Incidencia de cáncer en la población de 15 a 19 años. 2004.

Masculina		
Localización	**Número**	**Tasa / 100 000hab.**
Pulmón	2	0,5
Piel	4	0,9
Colon	1	0,2
S. Hematopoyético	10	2,3
Ganglios linfáticos	18	4,2
Linfoma Hodgkin	10	2,3
Linfoma no Hodgkin	8	1,8
Total	67	15,5
Femenina		
Localización	**Número**	**Tasa / 100 000hab.**
Piel	2	0,5
Pulmón	1	0,2
Cuello uterino	2	0,5
Cuerpo del útero	1	0,2
S. Hematopóyetico	5	1,2
Páncreas	1	0,2
Ovario	4	1,0
Total*	50	12,2

Fuente: Registro Nacional de Cáncer.
* Incluye el resto de las localizaciones.

También la sobrevida ha mejorado ostensiblemente debido a los grandes progresos en la terapéutica integral de la mayoría de las neoplasias pediátricas a partir de los ensayos clínicos interinstitucionales e internacionales. El descenso de la mortalidad por estas enfermedades ha incrementado el número de supervivientes, en los que deben vigilarse y atenderse los efectos mediatos y tardíos ocasionados por la enfermedad y el tratamiento antineoplásico, responsabilidad que no es exclusiva del especialista de cáncer, sino también de todos los profesionales involucrados en el cuidado de estos pacientes. Este riesgo incluye la aparición de segundas neoplasias, mayor en aquellos pacientes con algunos tipos de cáncer que han recibido tratamiento combinado de Rt+QT, principalmente QT con drogas que tienen potencial cancerígeno como son el VP16, la mostaza nitrogenada, la ciclofosfamida y la ifosfamida que hayan sido administradas en dosis elevadas. Este riesgo ha ido incrementándose paralelamente al aumento de la sobrevida, a lo que se le ha denominado "efecto de bumerang". Lo que se puede hacer mientras se logra una terapéutica libre de estos efectos secundarios indeseables es realizar un constante monitoreo de los pacientes tratados, de los portadores de síndromes con riesgo de cáncer durante un prolongado seguimiento y la implementación de medidas preventivas para cambiar los estilos de vida de los progenitores y de los supervivientes de cáncer infantil ya conocidos como perjudiciales para la salud (alimentación adecuada, exposición exagerada a las radiaciones solares, adicciones).

Es muy importante que se incluyan conocimientos clínicos y epidemiológicos sobre el cáncer pediátrico en la formación de pregrado del estudiante de Ciencias Médicas para graduar profesionales capaces de diagnosticar precozmente el cáncer en estas edades. Las estrategias actuales y futuras que se deben organizar para la detección temprana de estas enfermedades, desde la APS (Atención Primaria de Salud) hasta los niveles más altos de nuestro Sistema de Salud continúa siendo un reto, porque aún entre el 30 y 50 % de las neoplasias malignas de niños y adolescentes se diagnostican en estadios avanzados.

CAUSA

La causa del cáncer pediátrico aún no está precisada con exactitud. A diferencia del cáncer del adulto en el que se ha demostrado la acción cancerígena de varios factores ambientales y de comportamientos de vida, en Pediatría las evidencias señalan que en las neoplasias malignas más frecuentes (leucemias, linfomas, tumores del SNC y tumores embrionarios), los factores ambientales señalados no influyen en la cancerogénesis infantil y tienen mayor peso factores dependientes del hospedero, como son alteraciones estructurales específicas que se han descubierto al nivel genético (translocaciones, deleciones, amplificaciones). Un ejemplo muy conocido es la mutación del gen supresor Rb del retinoblastoma, descrito en los años 70 por Knudson. No obstante, parece probable que existe interacción entre algunos factores del entorno con los dependientes del hospedero, por el riesgo de desarrollar cánceres, observado entre los niños que recibieron radiaciones ionizantes terapéuticas en tumores malignos de la cabeza, del cuello, linfomas del mediastino, del SNC y en procesos benignos (hemangiomas, tiña del cuero cabelludo, hipertrofia del timo, fibromatosis), en los que han aparecido, 10 a 15 años después, carcinoma de tiroides, carcinoma de mama o de piel, sarcomas, leucemia y síndromes mielodisplásicos.

Existe un riesgo probado de desarrollar osteosarcoma en huesos cercanos a la zona irradiada por

retinoblastoma, en el que también se ha detectado el gen represor Rb. Los niños expuestos a la irradiación por la explosión del reactor de Chernobil, el cual liberó a la atmósfera yodo radioactivo entre otros radionúclidos, han presentado una tasa alta de cáncer tiroideo, a lo que contribuyó la elevada prevalencia de hipotiroidismo previa en la población, debida a una dieta pobre o carente de yodo. También en los niños expuestos a la radiación de las bombas de Hiroshima y Nagasaki se produjo un aumento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y de la leucemia mieloide crónica (LMCr), muy marcado en los niños pequeños, y de la leucemia mieloide aguda (LMA) en los niños mayores.

Se encontró que en 5 niños (0,6 %) supervivientes entre 793 niños que recibieron QT+radioterapia por linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de Hodgkin (LHD), glioma del nervio óptico, retinoblastoma (RB) y meduloblastoma, desarrollaron segundas neoplasias malignas (LLA, carcinoma de tiroides, LMA y en los 2 últimos, RMS), que aparecieron entre 6 a 9 años después del tratamiento.

La radiación solar excesiva expone al riesgo de causar cáncer cutáneo en la vida adulta, debido a la acción de las radiaciones ultravioleta. El riesgo es mayor en pacientes con xeroderma pigmentoso que tienen un defecto de la reparación del ADN, los cuales desarrollan carcinomas basales, epidermoide y melanoma por exposición solar, que pueden ser de evolución agresiva y ser causantes de la pérdida de la vida. Esto también sucede en los niños que padecen el síndrome congénito de nevos basales, en los que presentan grandes nevos pilosos y en el síndrome de Bloom. La exposición del feto a las radiaciones diagnósticas de la madre se ha considerado un riesgo para desarrollar neoplasias en la infancia.

Sustancias químicas como son los agentes alquilantes, las epipodofilotoxinas y las drogas inmunodepresoras utilizadas en los trasplantes, han demostrado tener el riesgo de desarrollar neoplasias secundarias. Otros fármacos como la hidantoína, andrógenos anabólicos, dietilestilbestrol y el cloranfenicol han sido relacionados con la formación de neoplasias malignas y la aflatoxina y el cloruro de vinilo con tumores hepáticos malignos. En niños con el síndrome alcohólico fetal existe el riesgo de desarrollar neuroblastoma en la etapa de lactante.

La infección por el virus ADN causante de la mononucleosis infecciosa (VEB) se ha involucrado en la causa del linfoma de Burkitt, el linfoma de Hodgkin y el linfoepitelioma, por la estimulación mantenida sobre los linfocitos B. Los virus de papiloma, subtipos 16 y 18 se consideran relacionados con el carcinoma de cérvix uterino y los subtipos 6 y 11 con los condilomas acuminados y los papilomas laríngeos. Los virus de las hepatitis B y C pueden condicionar la aparición a largo plazo de carcinoma hepático y el VIH, la formación de linfoma del SNC y del sarcoma de Kapossi. La leucemia de células T humana, reportada en adultos y adolescentes descrita en el Caribe, Japón, Estados Unidos e Israel está relacionada con un virus ARN.

Estados de inmunodeficiencia congénitos y hereditarios (síndromes de Brutton y de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia) muestran marcada susceptibilidad para desarrollar linfomas y leucemia. Otros síndromes o trastornos congénitos y hereditarios dominantes o recesivos están relacionados con determinados tumores, generalmente malignos. Entre ellos están la hemihipertrofia completa o parcial (síndrome de Beckwith-Wiedeman) relacionada con el tumor de Wilms, carcinoma suprarrenal y el hepatoblastoma; síndrome de Li-Fraumeni con sarcomas óseos, de tejidos blandos y cáncer de mama; síndrome de Peutz Jeghers con cáncer de ovario y gastrointestinal; síndrome de Drash con tumor de Wilms; malformaciones genitourinarias, la neurofibromatosis 1 y 2, con tumores de las vías ópticas y del acústico, meningiomas, neurofibroma, astrocitoma, feocromocitoma y sarcomas; esclerosis tuberosa con rabdomiosarcoma, rabdomioma del miocardio y nevos fibroangiomatosos; tirosinemia y galactosemia con carcinoma hepático.

Se ha comprobado que en las células humanas se encuentran los protooncogenes, precursores normales de los oncogenes, genes relacionados con la patogenia de neoplasias malignas pediátricas. Los protooncogenes son responsables de la regulación del crecimiento y desarrollo normal de las células y cuando ocurre una alteración cromosómica, ya sea delección, translocación o amplificación, se activa el oncogen, el que se comporta como un gen dominante con una actividad no regulada. En varios tumores pediátricos se han encontrado alteraciones cromosómicas en oncogenes, por ejemplo: en el neuroblastoma de mal pronóstico se ha detectado la amplificación del oncogen N-myc, en el linfoma de Burkitt, la alteración ocurre en el oncogen C-myc y se manifiesta por una translocación característica del cromosoma 8 al 14, donde radica el locus de

la cadena pesada de la inmunoglobulina, t(8;14) (q24;q32), lo que induce la transformación maligna del linfocito B. En el rabdomiosarcoma embrionario la mutación se produce en el oncogen ras, que ocasiona su activación. En las leucemias se conocen numerosas translocaciones, entre las que señalamos: t(9;22), t(8;14), t(2;8) en la LLA y otras. En la LMCr la t(9;22), en la L. Promielocítica (15;17).

Los antioncogenes, genes supresores o genes recesivos de tumores, también intervienen en el proceso de la transformación maligna. En condiciones normales, estos genes regulan la proliferación celular y su inactivación conduce a la proliferación incontrolada, que permite el desarrollo maligno. Se han identificado numerosos genes supresores en tumores pediátricos, entre los más conocidos se encuentran el gen Rb del retinoblastoma y el P53.

En los años 70, *Knudson* propuso una hipótesis para explicar la herencia del retinoblastoma (Rb), en la cual planteó que los niños que presentan la forma congénita y hereditaria de este tumor tienen un gen supresor recesivo en las células germinales susceptible para el Rb, que estará presente en uno de sus alelos. Cuando se produce una mutación en el otro alelo, es activado el portador del Rb y se desarrolla el tumor, que será trasmitido a la descendencia. Si ocurren 2 mutaciones somáticas en una misma célula y en el mismo gen, se produce el retinoblastoma esporádico, no hereditario. El Rb es un gen regulador de la división y crecimiento celular y está presente en casi todas las células normales.

El gen supresor P53 regula la apoptosis, su ausencia determina el crecimiento celular excesivo y la patogenia de tumores malignos de curso agresivo y mal pronóstico. En pediatría, ha sido identificado en el osteosarcoma, en los sarcomas de tejidos blandos no RMS, hepatomas, en el síndrome de Li Fraumeni y en la fibromatosis tipo 1 y tipo 2.

Investigaciones realizadas en Estados Unidos y Europa en el último decenio han detectado que los hijos de padres que han usado marihuana o cocaína antes y/o durante la concepción, tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas en edades tempranas.

En resumen, el cáncer pediátrico tiene una causa diferente al del adulto, principalmente implica factores dependientes del hospedero, pero puede resultar de interacción con factores de su entorno. Sin embargo, en los adolescentes ya se producen cánceres propios de la adultez. Esto implica al Sistema Nacional de Salud y a los médicos y personal paramédico para que eduquen al paciente pediátrico y a su familia de los riesgos externos y los hábitos de vida para evitar que continúe esta curva ascendente de cánceres que en años atrás no ocurrían.

Bibliografía

Fredbourg T, Friend SH: The genetics of retinoblastoma. Relevance to the patient. Ped. Clin. N. Am. 38 (2): 299-315, 1991.

Gurney J, Severson R, Scott D and Robinson L.: Incidence of cancer in children in the United States.Cancer.: 75(8) 2186-2195, 1992.

Gallie G et als: Cancer risks from germline p53 mutations. J. Clin Invest. 90: 1637-1641, 1992.

Galán Y: Incidencia de cáncer en menores de 15 años según grupos de edad y diagnósticos . Años 2001 y 2002. Anuario Estadistico MINSAP 2005.(Fuente: RNC).

Galán, Y.:Incidencia de cáncer en la población de 0 a 19 años, por edad y localización. Anuario Estadistico, MINSAP. 2005. (Fuente:RNC).

Haber DA, Buckler AJ.: A novel supresor gene inactivated in Wilm´s tumor. New Biol. 4: 97-106, 1992.

Helman LJ, Thiele CJ: New insights into the causes of cáncer. Pediatric Clin North Am 38:201-2005, 1991.

Martin, MM, Valdés M, Longchong M, Grueiro, S: Tendencia de la mortalidad por cancer infantil en Cuba. Oncología 17 (7), 302-308,.

Parkin DM et als.: The International incidence of childhood cancer. Int. J. Cancer 42: 511-520, 1988.

Perilongo G.: The expected "Boomerang Effect". Pediatr Blood Cancer.
47: 1, 2006

Ribeiro RC, Chin-Hon Pui.: Saving the children. Improving Childhood cancer in developing countries. The New Eng. Journal Med. 352 (21): 2158-2160, 2005.

Steliarova -Foucher E, Stiller Ch, Lacour B, Kaatsch P. Internationaal Clssification of Childhood cancer, Third Edition. Cancer 103: 1457-1467, 2005.

Smith A, Gurney J, Sharon E, Look TA, Thiele, Sondel P et als.: Basic issues in Pediatric Oncology. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology, Fith Edition. 2005. Philadelphia: JBLippincott Co.

Wiemberg RA. Tumor supressor genes. Science. 254: 1138-1146, 1991.

Capítulo 127

Tumores del sistema nervioso central

Ricardo Cabanas Armada

Constituyen en su conjunto los tumores sólidos más frecuentes de la infancia en la mayor parte del mundo. La mayor proporción se originan a partir de las células gliales y en las células neuroectodérmicas primitivas y predominan los de localización infratentorial.

En Cuba, se diagnosticaron en 2004, 45 nuevos casos para una tasa de 2,0/100 000 hab., según los datos publicados en el Anuario Estadístico del MINSAP. Aunque son neoplasias poco frecuentes, diferentes síndromes pueden estar asociados con su aparición, por lo que sus portadores

deben ser vigilados ante el peligro de desarrollar estas y otras enfermedades malignas. Entre estos síndromes se destacan el de Li Fraumeni, más comúnmente asociado con astrocitoma y meduloblastoma, la neurofibromatosis tipo 1 con el glioma del nervio óptico y el astrocitoma, la neurofibromatosis tipo 2 con ependimoma. También son síndromes de riesgo la esclerosis tuberosa, la enfermedad de Von Hippel Lindau y los síndromes de Turcot y de Gorlin. La asociación con radiaciones ionizantes ha sido bien documentada en pacientes irradiados anteriormente por otras causas, como son la radioterapia de tumores malignos de localización cervicocraneal, los que fueron irradiados por leucemia o LNH extendidos al SNC, los irradiados por hemangiomas faciales extensos, entre otros.

Diversas alteraciones genéticas se han encontrado en los tumores del SNC. Las alteraciones genéticas más frecuentes halladas en el meduloblastoma son la deleción del brazo corto del cromosoma 17, asociada con la duplicación del 17q o isocromosoma 17q. La trisomía 17 y las deleciones o mutaciones al nivel del cromosoma 9q son también hallazgos habituales de esta enfermedad. Mutaciones o deleciones del cromosoma 22q11.2 están presentes en tumores rabdoides o teratoides atípicos tanto del SNC como de otras localizaciones. Una amplia variedad de alteraciones genéticas han sido identificadas en los astrocitomas de alto grado. En niños mayores de 4 años son frecuentes las mutaciones y la sobreexpresión del gen supresor p53, así como la mutación del gene Phosphatase and Tensin Homology (PTEN, por sus siglas en inglés) detectado en el 20 % de los glioblastomas multiformes. Deficiencias en los mecanismos de reparación de los errores de replicación del DNA regulados por la enzima MMR constituyen también hallazgos frecuentes.

Estos tumores también pueden verse en asociación con otros cánceres o con su tratamiento, como es el caso de varias formas del síndrome de adenomatosis múltiple endocrina con tumores de la región pituitaria y el retinoblastoma trilateral, que resulta de la asociación del retinoblastoma bilateral y el pineoblastoma, así como con el tumor rabdoide del riñón.

Algunos síndromes de inmunosupresión, congénitos o adquiridos, como el de Wiskott Aldrich, la ataxia telangiectasia, la inmunodeficiencia adquirida, la infección por VIH y el transplante de órganos están relacionados con la aparición de linfomas cerebrales.

CLASIFICACIÓN

Diferentes métodos de clasificación han sido utilizados, lo cual refleja la falta de consenso que ha existido a la hora de establecer un patrón que agrupe las diferentes características histopatológicas de este variado grupo de tumores. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud es ampliamente utilizada en la actualidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas van a estar relacionadas con la edad, la localización y el patrón de crecimiento tumoral.

Los signos y síntomas más comunes de estos tumores son producidos por el aumento de la presión intracraneal y las deficiencias neurológicas focales. Algunos tumores de crecimiento lento pueden haber crecido extensamente sustituyendo estructuras normales antes de dar manifestaciones clínicas, mientras que aquellos de crecimiento rápido suelen presentar manifestaciones tempranas cuando aún son pequeños.

Los hallazgos iniciales de elevación de la presión intracraneal pueden ser insidiosos y expresarse por la disminución del rendimiento académico, cambios de personalidad, cansancio inexplicable y cefalea intermitente. Su incremento producirá un paulatino deterioro del paciente con persistencia de la cefalea, más frecuente matutina y la aparición de vómitos, que, en ocasiones, producen alivio transitorio del dolor. Cuando el aumento de la presión se mantiene, se podrá constatar la presencia de papiledema. En los niños pequeños, el incremento de la presión intracraneal suele manifestarse por irritabilidad, retraso del desarrollo, anorexia, abombamiento de la fontanela anterior y macrocefalia. El papiledema será un hallazgo menos frecuente en estas edades tempranas. La presencia de manifestaciones de aumento de la presión intracraneal precediendo la aparición de disfunción neurológica es sugerente de lesión tumoral en los ventrículos o en la profundidad de las estructuras de la línea media. Si los signos de localización neurológica como convulsiones, ataxia, defectos del campo visual y otros, predominan, las probabilidades de una lesión tumoral de los hemisferios, el tallo cerebral o el cerebelo, aumentan.

Ciertos síntomas y signos son sugestivos de determinados tipos de tumores de la región supraselar, como los astrocitomas pilocíticos de las vías ópticas y el hipotálamo, que pueden manifestarse con pérdida de campo visual, nistagmos y síndrome diencefálico. El craneofaringioma se asocia con trastornos visuales y endocrinopatía; el retraso del crecimiento y la diabetes insípida son características frecuentes, al igual que los tumores germinales de esta localización, que pueden presentar manifestaciones endocrinas mucho tiempo antes de poder ser diagnosticados. Estos últimos pueden, así mismo, asociarse con síndrome de Parinaud.

En la región de la fosa posterior, el meduloblastoma y el ependimoma pueden comprimir el cuarto ventrículo y producir aumento de la presión intracraneal y vómitos intensos por invasión del área postrera.

Resumen de los signos y síntomas más frecuentes de los tumores intracraneales

- Cefalea que en el niño pequeño se manifiesta como irritabilidad.
- Vómitos.
- Hidrocefalia, típica en el niño pequeño.
- Trastornos de la visión:
  - Papiledema.
  - Síndrome de Parinaud (reflejos pupilares hipoactivos y parálisis conjugada de la mirada hacia arriba).
  - Diplopia.
- Convulsiones.
- Trastornos mentales.
- Trastornos del equilibrio.
- Trastornos endocrinos: generalmente tumores supratentoriales de la línea media.
- Síndrome diencefálico: generalmente por tumores de la porción anterior del hipotálamo o el tercer ventrículo.

En el caso de los tumores espinales las manifestaciones clínicas más frecuentes son:

- Dolor de espalda.
- Imposibilidad de la flexión del tronco.
- Escoliosis.
- Espasmos musculares paraespinales.
- Trastornos sensoriales por debajo de la localización del tumor.
- Trastornos esfinterianos.
- Babinsky.

IMAGENOLOGÍA

Una vez establecida la sospecha diagnóstica por las manifestaciones clínicas, los estudios de imágenes permitirán la confirmación de la presencia de tumor.

La tomografía computarizada (TAC) simple y contrastada permite visualizar la mayoría de estas lesiones, aunque la resonancia magnética nuclear (RMN) es más efectiva para la detección de las localizaciones en fosa posterior y lóbulo temporal. Brinda la posibilidad de múltiples planos útiles para la planificación de los procederes quirúrgicos, permite diferenciar zonas tumorales dentro de áreas de edema, así como entre lesiones quísticas y tumorales, lesiones residuales, ruptura de la barrera hematoencefálica y la localización de tumores intrarraquídeos, además de delinear con más claridad los planos más adecuados para la planificación de la radioterapia. La tomografía con emisión de positrones (PET) permite visualizar las diferencias metabólicas entre los tejidos normales y las células malignas.

OTROS ESTUDIOS

Estudio citológico del líquido cefalorraquídeo.

Marcadores tumorales en suero y LCR: la elevación de alfafetoproteína y hCG pueden estar presentes en los tumores germinales.

DIAGNÓSTICO

Una vez establecida la sospecha clínica e imagenológica, la biopsia ofrecerá el diagnóstico del tumor específico.

Meduloblastoma

Es el más frecuente de los tumores pediátricos del SNC; representa alrededor del 20 % de ellos y es el más común de los localizados en el cerebelo; la mayor incidencia ocurre en la primera década de vida.

CAUSA

Su causa es desconocida. Diversas investigaciones señalan un peor pronóstico a la identificación de la deleción en el cromosoma 17 y a la amplificación del c-Myc, así como a la mutación del gene PTCH al nivel del cromosoma 9q22.3, responsable del síndrome de Gorlin. Una elevada expresión del her2, un miembro de la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico que se relaciona también con una pobre sobrevida. La expresión del receptor TrkC está asociado con mejor pronóstico.

PATOLOGÍA

Se caracteriza por ser un tumor suave, friable y altamente celular compuesto por células con núcleo basófilo de forma y talla variable y con frecuencia abundante mitosis. Las rosetas de Homer Wright y las seudorrosetas pueden estar presentes. Aunque la forma más común de meduloblastoma es la clásica, la OMS describe 3 subtipos histológicos: células grandes, desmoplástico y el neuroblastoma cerebelar.

Clásicamente, se ha designado con este nombre a aquellos situados en el cerebelo; su clasificación ha sido motivo de controversia cuando se presentan en otros sitios del SNC. La actual clasificación de la OMS de tumores embrionarios del SNC designa como meduloblastomas a los situados en el cerebelo, mientras que aquellos con similar histología y desarrollo biológico, pero localizados en el cerebro, son denominados tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales (PNET, por sus siglas en inglés).

PRONÓSTICO

Es el tumor del SNC con mayor propensión a la diseminación, ya que invade las estructuras vecinas y el espacio subaracnoideo. El hueso es el sitio más afectado en su diseminación extraneural seguido de la médula ósea, los ganglios linfáticos, el hígado y los pulmones (Fig.127.1).



Fig. 127.1. Meduloblastoma (RMN, vista lateral).

Diversos factores pronósticos han sido invocados, aunque discutidos, en diversos estudios. Al parecer la edad, el tamaño del tumor, la presencia de extensión al momento del diagnóstico, la resección quirúrgica inicial, así como algunos marcadores moleculares tienen importancia pronóstica.

Los pacientes más jóvenes tienen tendencia a presentar enfermedad diseminada al diagnóstico, lo que dificulta una resección completa, además de presentar con mayor frecuencia subtipos histológicos más agresivos, y estar sujetos a tratamiento sin radioterapia. El tamaño de la lesión fue invocado durante mucho tiempo como un factor pronóstico negativo, aunque actualmente con los modernos esquemas de tratamiento combinado, ha dejado de tener valor en muchos reportes; sin embargo, la presencia de metástasis continúa siendo un elemento pronóstico desfavorable, principalmente aquellas a distancia.

ESTADIAMIENTO

El sistema de estadiamiento de Chang es el más ampliamente utilizado para el meduloblastoma de fosa posterior y los resultados de los estudios de series de pacientes clasificados por este método han brindado la mayoría de los resultados pronósticos basados en el tamaño y extensión tumoral.

TRATAMIENTO

La cirugía con vista a lograr la mayor resección tumoral es la conducta inicial. La conducta terapéutica posterior va estar en dependencia del grupo de riesgo y combinará la radioterapia y la quimioterapia, a las que es muy sensible. El grupo de riesgo estándar ha sido definido por la SIOP en su protocolo actual de tratamiento, como aquel que reúne las siguientes características:

- Resección quirúrgica total o subtotal definida como la presencia de residuo tumoral menor de 1,5 cm^3 comprobado mediante la realización de TAC o RMN con contraste y sin él, menos de 72h posterior a la cirugía.
- La ausencia de metástasis en SNC.
- No evidencia de metástasis extracraneales.
- Ausencia de células malignas en líquido cefalorraquídeo.

Existen diferentes regímenes de tratamiento que combinan radioterapia y quimioterapia sobre la base de la experiencia de estudios anteriores. El tratamiento para estos pacientes en el protocolo SIOP en curso propone la randomización en 2 regímenes de administración de radioterapia. Uno propone la radioterapia convencional y el otro la radioterapia hiperfraccionada, seguidos de quimioterapia consistente en CCNU, cisplatino y vincristina.

Los pacientes que no cumplen con los criterios anteriores se clasifican como alto riesgo. Su tratamiento combina la radioterapia convencional y quimioterapia.

Un grupo especial de pacientes lo constituyen los pacientes menores de 3 años y para algunos investigadores los menores de 6 años, para los cuales la radioterapia estará contraindicada, debido a las secuelas severas que se producen por su administración en estas edades. Su tratamiento está basado en la administración prolongada de quimioterapia con vista a retrasar o evitar la radioterapia.

El meduloblastoma es uno de los tumores más radiosensibles del SNC y la radioterapia ha sido la protagonista de los logros obtenidos en la sobrevida de estos pacientes. El advenimiento de la quimioterapia elevó aún más los índices de sobrevida alcanzados en los últimos años. En la actualidad, los esfuerzos están dirigidos a la optimización del tratamiento mediante la aplicación de esquemas de quimioterapia más efectivos con disminución de las dosis de radioterapia y perfeccionamiento de su aplicación.

Gliomas de alto grado

Constituyen un grupo heterogéneo de tumores que representan alrededor del 15 al 20 % de todos los tumores pediátricos del SNC, con un discreto aumento de la frecuencia entre los 5 y los 10 años de edad. Poseen diferentes características histológicas y sitios de origen, con preferencia son supratentoriales en ambos hemisferios cerebrales y en el tallo cerebral, aunque pueden encontrarse en el cerebelo y la región espinal. El astrocitoma anaplásico (grado III, según clasificación de la OMS), el

glioblastoma multiforme (grado IV, según clasificación de la OMS), y los tumores gliales mixtos con predominio de elementos astrocíticos malignos conforman la mayoría de este grupo. Otros astrocitomas anaplásicos o de alto grado menos frecuentes, de origen glial, son entre otros, el oligodendroglioma y el ganglioglioma.

En general, presentan diferentes características de malignidad, como es la presencia de hipercelularidad, atipia celular, mitosis, necrosis, proliferación endotelial y otros elementos de anaplasia. Son muy invasivos y capaces de diseminarse a otros órganos como pulmones, ganglios linfáticos, hígado y huesos.

El grado de resección quirúrgica es el factor pronóstico más importante y el conocimiento de su patrón de diseminación es vital para su control. Se considera de peor pronóstico el glioblastoma multiforme comparado con el astrocitoma anaplásico. Existe escasa información sobre el papel que juegan diversos marcadores biológicos en la evolución de estos tumores. Se considera que la sobreexpresión de la proteína p53 y de un alto índice de proliferación, así como la mutación de PTEN está relacionada con una evolución desfavorable.

El tratamiento combina la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia.

La cirugía debe conseguir la mayor resección tumoral posible, de acuerdo con la localización, teniendo en cuenta, además, que en muchas ocasiones, la presencia de un área tumoral extirpada bien definida no excluye la presencia de extensión microscópica varios centímetros fuera del margen quirúrgico practicado.

La radioterapia constituye una piedra angular del tratamiento y sus técnicas de administración han evolucionado en los últimos años con vista a conservar las áreas no afectadas del tejido cerebral, elevando la eficiencia de las dosis que se deben administrar sobre la zona tumoral.

Diferentes estudios han demostrado un modesto beneficio de la quimioterapia en la sobrevida de estos pacientes, particularmente en aquellos con resección tumoral amplia o completa y con diagnóstico histológico de glioblastoma multiforme.

Nuevos agentes antitumorales están en estudio. El uso de la temozolamida en astrocitomas del adulto ha brindado resultados alentadores y su uso pediátrico continúa en estudio, ya que si bien algunos ensayos con este medicamento no han arrojado los resultados esperados, aún continúan las investigaciones.

Tumores del tallo cerebral

Representan alrededor del 20 % de los tumores del SNC en los menores de 15 años. El término ha sido usado ampliamente y a veces de manera imprecisa. Con las modernas técnicas de imágenes ha sido denominado indistintamente tumor del cerebro medio, glioma tectal, glioma intrínseco y glioma focal, entre otros y, en ocasiones, subcategorizado en alto grado o maligno y bajo grado o benigno (Fig. 127.2).

En la actualidad, se clasifica en 2 categorías: tumores intrínsecos difusos o clásicos y tumores focales.

Los pacientes, generalmente, comienzan con un cuadro clínico previo de corta duración, caracterizado frecuentemente por afectación de nervios craneales y signos y síntomas de afectación cerebelar, aunque otra sintomatología puede estar presente.

El tumor difuso tiene peor pronóstico y frecuentemente se desarrolla en la región del puente, causando afectación difusa de la zona. El crecimiento exofitico es común, así como la infiltración de cerebro medio, el pedúnculo y el cerebelo.

Los tipos histológicos de mayor incidencia son el astrocitoma fibrilar bien diferenciado (grado II, de la clasificación de la OMS), el astrocitoma anaplásico y el glioblastoma multiforme.

Los tumores focales son generalmente bien circunscritos, sin áreas de edema y su histología predominante es el astrocitoma de bajo grado.

De manera excepcional, otros tipos de tumores pueden encontrarse en esta localización como los PNETs y el hemangioblastoma.

El pronóstico depende del tipo histológico de tumor, así como de su asociación con la neurofibromatosis tipo 1, considerándose esta como una entidad aparte, con índice de crecimiento bajo y una sobrevida mayor.

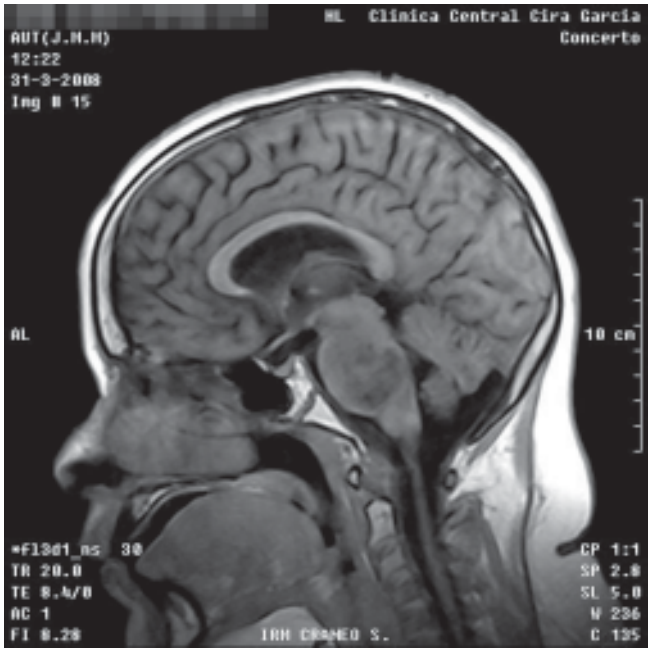


Fig. 127.2. RMN de cráneo en un niño con un tumor de tallo cerebral.

La radioterapia es el tratamiento más extendido y de mayor impacto en la sobrevida de estos pacientes, aunque los resultados son de todas formas pobres en cuanto a sobrevida, aún aplicando diferentes técnicas de su administración.

La quimioterapia ofrece pobres resultados con su uso en este grupo de tumores y no está demostrada su influencia en la sobrevida.

La cirugía es un proceder muy agresivo en estos tumores, debido a su localización y su uso, fundamentalmente para precisar histología, se determinará de acuerdo con las características de cada tumor.

Gliomas de bajo grado

CAUSA

Es desconocida.

PATOLOGÍA

Es un grupo heterogéneo de tumores que incluye el astrocitoma fibrilar, el oligodendroglioma, el ganglioglioma y otros, que tienen en común su patrón de crecimiento lento y su escasa agresividad. La clasificación de la OMS identifica los tumores de bajo grado como aquellos de grado I y II sobre la base de su índice de anaplasia. Su localización más frecuente es en cerebelo, cerebro y la línea media, así como en las vías ópticas. Estos últimos se asocian en su mayoría con la neurofibromatosis tipo 1, fundamentalmente aquellos del nervio óptico.

Las variedades más comunes son los pilocíticos y los fibrilares. Los astrocitomas pilocíticos asociados con neurofibromatosis tipo 1 presentan la mutación NF al nivel del gen 17q11.2. Otras alteraciones cromosómicas han sido halladas al nivel de los cromosomas 9, 19 y 22. Aunque poco habitual, se reportan casos de transformación maligna con elevado índice de anaplasia. Algunos tumores gliales mixtos como el ganglioglioma y el gangliocitoma han sido también agrupados dentro de los gliomas de bajo grado.

Su patrón de proliferación es lento, con extensión local. La regresión espontánea ha sido reportada, así como largas etapas de no crecimiento con talla permanente, explicada por un incremento de la apoptosis. Una variedad de eventos genéticos han sido asociados con progresión a alto grado, fundamentalmente en adultos.

Gliomas de las vías ópticas

Representan la mayoría de los tumores de esta localización y están estrechamente relacionados con la neurofibromatosis tipo 1. Se presentan generalmente antes de los 10 años de vida y su forma clínica de presentación más común es la disminución o la pérdida de la visión, seguida por la proptosis ocular, esta última en la localización del nervio óptico. En los pacientes menores de 1 año es común la presentación clínica en forma de síndrome diencefálico. Otras formas clínicas incluyen atrofia óptica, estrabismo, nistagmo, retraso del desarrollo, macrocefalia, ataxia, y pubertad precoz. La mayoría son de bajo grado, principalmente astrocitomas pilocíticos.

TRATAMIENTO

La cirugía con vista a obtener material para estudio histológico y remover la mayor cantidad de tumor con la menor morbilidad, es un arma terapéutica fundamental de acuerdo con la localización, la edad del paciente y la asociación con neurofibromatosis tipo1. Una gran mayoría de tumores no son susceptibles de resecar totalmente en virtud de su localización y la morbilidad asociada. En el caso de los tumores de las vías ópticas, no existe un consenso en cuanto a su momento óptimo, aunque la afectación del nervio óptico con deterioro gradual de la visión, proptosis y efecto de masa con hidrocefalia son indicaciones adecuadas para la cirugía. En los pacientes con neurofibromatosis tipo1, la cirugía ha estado asociada a un mayor índice de recaída y, por tanto, se recomienda evitarla. Cuando se logra una resección completa de la lesión del nervio óptico, la sobrevida es elevada. Menos exitosa son los resultados con las lesiones localizadas posteriormente. La radioterapia, si bien ha demostrado su utilidad en el control de estas enfermedades, en estos momentos se prefiere utilizar solo en caso de recurrencia o de progresión del tumor residual.

La quimioterapia ha sido utilizada fundamentalmente para retrasar o posponer el uso de radioterapia en el caso de niños pequeños y de aquellos afectos de neurofibromatosis tipo 1; la combinación de carboplatino y vincristina es la más ampliamente utilizada por sus favorables resultados.

El actual protocolo de la SIOP para glioma de bajo grado estudia los posibles efectos beneficiosos del tratamiento con quimioterapia para todos los pacientes con tumor residual, y del posible papel beneficioso del etopósido en la sobrevida en todas las edades conjuntamente con la radioterapia, esta última solo para los mayores de 8 años de edad.

Ependimomas

Se trata de tumores que se desarrollan dentro o adyacentes a la región ependimal, tanto del sistema ventricular como del canal espinal, y son generalmente tumores bien delimitados, que pueden presentar áreas de calcificación y hemorragias con variado grado de diferenciación y anaplasia. Cuando se localiza en la región del cono medular recibe el nombre de tumor mixopapilar

y posee características histológicas propias. Son tumores invasivos localmente y su más importante factor pronóstico es la extensión de la resección. La cirugía es, por tanto, el arma terapéutica más importante. La radioterapia incrementa la sobrevida de estos pacientes significativamente, lo cual no ha sido demostrado con el uso de diferentes esquemas de quimioterapia.

Tumores de la región pineal

La mayoría de los tumores situados en esta área son germinales, seguidos de astrocitomas y tumores parenquimatosos, estos últimos principalmente pineoblastoma considerado por algunos autores una variante de PNET.

Dos tercios de los tumores germinales del SNC se localizan en esta área y el resto en la región supraselar, y su edad de mayor incidencia es entre los 10 y los 14 años. Incluye un abanico de tumores embrionarios y teratomas que se cree que derivan de células germinales totipotenciales. Los germinomas constituyen los tumores más frecuentes de este tipo, seguido por los teratomas, el carcinoma embrionario, el coriocarcinoma y el tumor de senos endodérmicos. Se trata de tumores raros con características peculiares, determinadas por su sitio anatómico de origen, su actividad hormonal, su estrecha relación con el sistema ventricular y el líquido cefalorraquídeo y su alta sensibilidad tanto a la quimioterapia como a la radioterapia. Aunque poco común, se ha demostrado que son capaces de metastatizar a hueso, pulmones y ganglios linfáticos.

Aunque son histológicamente similares a los de localización extracraneal, su posición obliga a tomar diferentes estrategias terapéuticas. La cirugía es recomendada para establecer el diagnóstico histológico. La presencia de niveles de alfafetoproteína superiores a 25 ng/ml y de gonadotropina coriónica superiores a 50 IU/L en sangre o líquido cefalorraquídeo, permite establecer, de inicio, la sospecha de tumor germinal, en cuyo caso la cirugía es opcional y puede ser diferida con vista a evitar su morbilidad asociada. Excepto en los teratomas bien encapsulados, la resección completa de los tumores de esta zona es generalmente imposible, por su extensión local o regional y aún en el caso de una resección amplia, esta no se relaciona con beneficios para el paciente. Teniendo en cuenta que estos tumores son muy sensibles a la radioterapia y a la quimioterapia, su utilización, ya sea como quimioterapia neoadjuvante o combinada con radioterapia, brindará la posibilidad de una reducción tumoral importante, que permita una cirugía definitiva para remover los restos tumorales sin una significativa morbilidad asociada.

Bibliografía

Anuario Estadístico 2005, MINSAP.

Broniscer A, Gajjar A. Supratentorial High Grade Astrocitomas and Difusse Brain Stem Glioma: Two Challenges for the Pediatric Oncologist. The

Christopher D.J, Tarbell N.J. Review Optic Pathway Gliomas. Pediatr Blood Cancer 2006;46: 586-596Oncologist 2004;9206, 197.

Fulya Y. A, Ayan I, Dizdar Y et al. Ependymal tumors in childhood. Pediatr Blood Cancer 2005;45: 298-393.

Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children:critical review of clinical trials. http//oncology. thelancet.com. 2006, l 7 March.

Lanskoswky P. Manual of Pediatric Hematology Oncology. San Diego: Academic Press; 2000. p 471-491

Macdonald T B, Rood B. R, Santi M. R, et al. Advances in the Diagnosis, Molecular Genetics and Treatment of Pediatric Embryonal CNS Tumors. The Oncologist 2003; 8:174-186

Indolfi P, Casale F, Carli M, et al: Pleuropulmonary blastoma: a case report and rewiev of the literature. Med Pediatr Oncol, 2000, 25 (6): 1396-401.

Mones J M, Ackerman A B: Melanomas in prepubescent children: review comprehensively, critique historically, criteria diagnostically and course biologically. Am J Dermatophat. 2003, 25 (3): 223-38.

Palmer D P, Nicholson J C, Hale J P. Management of germ cell tumours in childhood. Current Pediatrics (2003) 13, 213-220.

Strother D R, Pollack I F et al.Tumors of the Central Nervous System. In Pizzo P A, Poplack D G. editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology.

Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkins; 2002. p 751- 814.

Skowronska A. Radiotherapy of CNS Tumors in young children and pitfalls. Med Ped Oncol (1999) 572-576.

Capítulo 128

Linfomas

Martha Longchong Ramos

Linfoma no Hodgkin

En la mayor parte del mundo los linfomas ocupan el segundo lugar entre las enfermedades malignas de pediatría. El 60 % corresponden a los linfomas no Hodgkin (LNH) y el resto al linfoma de Hodgkin (HD), los 2 tipos de linfomas más comunes en niños y adolescentes. En Cuba, la tasa de incidencia de los LNH es de 1,6/100 000 hab.; un promedio de 35 nuevos casos se diagnostican cada año, el 3 % en menores de 5 años, el 9 % entre 5 a 18 años y son muy raros en menores de 1 año de edad. Los LNH pediátricos en su mayoría son de alto grado de malignidad, con características clínicas muy agresivas.

Mientras en adultos existe un especial predominio del LNH de tipo B, en pediatría el inmunofenotipo puede ser de tipo B o T; se observa mayor riesgo en niños con inmunodeficiencias heredadas o adquiridas. Presentan

diferencias marcadas con los linfomas del adulto en la incidencia, histología, manifestaciones clínicas, la respuesta terapéutica, la sobrevida y el pronóstico. En el adulto, son muy numerosos los subtipos histológicos, mientras que en la población infantil solamente hay 4 variedades: Linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico de células grandes de tipo B y de células grandes anaplásicas.

Son muy raros los de tipo folicular y los de bajo grado de malignidad. El de tipo Burkitt fue reportado y tratado por primera vez por *Dennis Burkit y O Connor* en niños del cinturón ecuatorial de África entre 1950 y 1960. Describieron un tumor de ubicación primaria principal en región mandibular, de crecimiento rápido, altamente sensible a la quimioterapia con ciclofosfamida, el que relacionaron con algún vector infeccioso, debido a su exclusiva distribución geográfica. Posteriormente, se describió igual patrón histológico en regiones geográficas no africanas, denominándose linfoma de Burkit no endémico, manifestado por grandes masas tumorales en el abdomen, de curso agresivo y tendencia a diseminarse a la MO y al SNC. Con menos frecuencia, se diagnostica en ganglios linfáticos, anillo de Waldeyer, huesos, senos paranasales y SNC. El linfoma de Burkit africano comenzó a denominarse endémico o africano y la búsqueda del agente infeccioso posteriormente encontró títulos altos de anticuerpos contra el VEB y fragmentos del genoma de este virus en casi el 100 % de los tejidos tumorales de LB africano, no así en el no endémico. El LNH linfoblástico se origina en sus 2/3 partes en el mediastino y el resto en sitios similares a los de tipo B, incluido el testículo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El LNH en pediatría se manifiesta clínicamente en la mayor parte de los pacientes por un tumor abdominal con frecuencia de gran volumen, acompañado de dolor crónico intermitente o agudo, que puede confundirse con una apendicitis u otra urgencia abdominal, originado por una invaginación intestinal de causa tumoral o por compresión externa del intestino ocasionada por el tumor. Otras manifestaciones clínicas del LNH del niño y el adolescente pueden presentarse, en dependencia de la ubicación primaria del linfoma. La localización en el mediastino se caracteriza por dificultad respiratoia, sibilancias y polipnea, que puede parecer un ataque de asma bronquial, bronquitis o neumonía. El distrés respiratorio puede llegar a ser tan intenso, que obliga al ingreso, para suministrar respiración asistida, y al realizar un estudio radiológico de tórax se diagnostica la presencia del tumor en mediastino anterior, generalmente muy voluminoso, ocasionando un síndrome de compresión de cava superior, muy grave, en muchas ocasiones, complicado con un derrame pleural hemorrágico, en el que se observan al microscopio de luz las células malignas. EL LNH del anillo de Waldeyer ocasiona obstrucción respiratoria alta, generalmente no acompañado por fiebre, como sucede en los procesos infecciosos de esta región. La forma ganglionar tiene muy baja incidencia, lo contrario de lo que sucede en el adulto. Las adenopatías son generalmente cervicales, indoloras, con tendencia a fusionarse y formar conglomerados. Su persistencia, sin mostrar mejoría después de 1 ó 2 semanas de antibioticoterapia, es un signo de alerta para orientar el diagnóstico de la posibilidad de un linfoma y la biopsia o la BAFF deben ser realizadas para precisarlo.

El LNH puede originarse en otras localizaciones (tiroides, piel, gónadas, huesos, SNC) muy infrecuentes en los niños.

En resumen, el LNH en pediatría se caracteriza por predominio del origen extraganglionar, localización en estructuras linfáticas del tubo digestivo (intestino delgado, anillo de Waldeyer), baja frecuencia del origen ganglionar, crecimiento rápido, agresivo, alta frecuencia de complicaciones neurológicas, respiratorias y hematológicas, elevada mortalidad si no es diagnosticado en etapa temprana y cuando no es tratado en forma óptima. Sin embargo, la mortalidad ha caído espectacularmente en los últimos 3 decenios por el desarrollo de protocolos de tratamiento muy efectivos, el perfeccionamiento del tratamiento de soporte y la concentración de los enfermos en Centros Especializados, lo que ha determinado las actuales tasas elevadas de sobrevida libre de eventos (SLE), la curación y la incorporación a la vida socialmente útil de la población más joven.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

A diferencia de los pacientes adultos, en los que predominan los LNH de intermedio y bajo grado de malignidad y numerosos subtipos histológicos, en los niños y adolescentes son neoplasias de alto grado de malignidad, extraganglionares y solamente con 4 subtipos histológicos. Están relacionados con marcada frecuencia a inmunodeficiencias congénitas hereditarias, entre ellas el síndrome de Wiskott Aldrich, la ataxiate-langiectasia, el síndrome LPX (síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X) y a inmunodeficiencias combinadas y adquiridas, principalmente al VIH. Los subtipos de los LNH en pediatría son 4:

- Linfoma de Burkitt (LB): 40 %.
- Linfoma linfoblástico (LBL): 30 %
- Linfoma difuso de células grandes de tipo B (DLBCL): 20 %.
- Linfoma de células grandes anaplásicas (ALCL): 10 %.

El *LNH (LB) de tipo Burkitt* (africano o endémico y no africano o no endémico) es de fenotipo B. El inmunofenotipo es Pan B+, CD10+, CD5-. En la MO y en la periferia, las células malignas se corresponden con el tipo L3 de la clasificaación FAB de las leucemias. Se ha demostrado el EVB en los casos endémicos, pero no en los no endémicos. El LB es más frecuente en los niños y en inmunodeprimidos, sobre todo por el VIH.

El *linfoma linfoblástico* es morfológicamente indistinguible de la LLA; el 80 % tiene el fenotipo T y el 20 % de células precursoras B. El LBL-T se expresa con antígeno Pan-T CD7 y con otros, que dependen de la maduración celular: CD2, CD3, CD45RO, CD4 y CD8. Las células precursoras B expresan los antígenos CD10, CD19, CD22, y HLA-DR.

El *LNH difuso de células grandes de tipo B* (DLBCL) está caracterizado por células grandes, núcleo redondo o multilobulado, nucleolo prominente y moderada cantidad de citoplasma. Se presenta en niños, adolescentes y adultos jóvenes. El inmunofenotipo es Pan B +, CD5-/+, CD10-/+. 4).

El *LNH de células grandes anaplásicas*, es infrecuente en niños. El fenotipo predominante es T (65 %) o de célula nula (35 %). Las células son grandes, pleomórficas, con un nucleolo prominente, algunas con forma de herradura. En ocasiones, se mezclan con las células malignas, linfocitos reactivos, células inflamatorias y numerosos histiocitos. El inmunofenotipo es Pan T variable+, CD30+, CD45+/-,CD25+/-,CD15-/+, CD68--y EMA+/-. El linfoma cutáneo con frecuencia es EMA- y el antígeno linfocitario es-. Este linfoma toma su origen en ganglios linfáticos y en sitios extralinfáticos.

El linfoma anaplásico de tipo B ha sido incluido en la categoría de los linfomas difusos de células grandes (DLBCL) por la clasificación REAL.

Existe una correlación entre el subtipo histológico del LNH y la localización anatómica. El linfoma de Burkitt no endémico es de localización habitual intraabdominal, originado en las estructuras linfáticas del intestino y en ganglios retroperitoneales; y el africano o endémico, típicamente, es de origen mandibular. El LNH linfoblástico de células T inmaduro es primario del mediastino, al ser diagnosticado se encuentra en estadio avanzado, con frecuencia complicado con derrame pleural y síndrome de compresión de vena cava superior, cursa en forma agresiva. Su variedad de células precursoras B (B-LBL) (20 %) se origina en la piel, hueso y pulmones y es de evolución indolente.

El subtipo de células grandes anaplásicas (ALCL) generalmente de tipo T, se origina en la piel, hueso, pulmones y ganglios linfáticos periféricos. En la piel tiene una distribución difusa o localizada. Su evolución es lenta y puede regresar espontáneamente. Es raro en niños, ocurre principalmente en adultos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico está en dependencia de la localización primaria del proceso tumoral. Teniendo en cuenta que el LNH en Pediatría se origina principalmente en el abdomen, sobre todo en el intestino, los médicos de la comunidad y los pediatras de los Cuerpos de Guardia deben tener presente que en el niño con síntomas de dolor abdominal agudo o recurrente, la causa no solamente es el parasitismo intestinal u otra digestiva simple, sino que también puede ser por un LNH, y simplemente con un interrogatorio minucioso y una palpación paciente y cuidadosa se puede detectar cuando aún no está avanzado ni complicado con ascitis o invasión de estructuras y órganos vecinos (Fig. 128.1). No se debe dudar ante la sospecha del linfoma, realizar un US abdominal y una interconsulta con el GBT o con el Centro especializado de Oncohematología más cercano. Esta suspicacia clínica puede salvar al niño y curarlo con una probabilidad del 95 %. Por lo anteriormente expresado, a todo niño que sea consultado por cualquier causa, se le debe realizar un examen físico completo y el abdomen se debe palpar siempre.

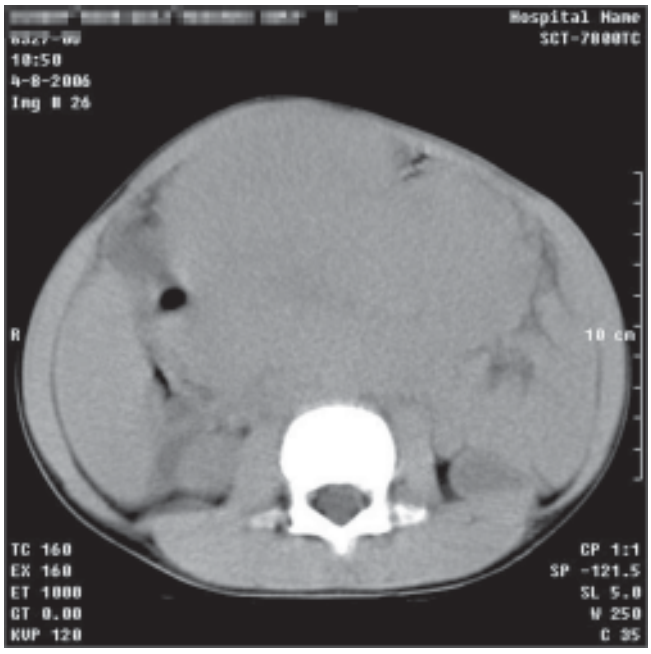


Fig. 128.1. Linfoma no Hodgkin abdominal (TAC, vista transversal que muestra una enorme masa tumoral).

El LNH originado en el mediastino sigue en frecuencia al abdominal. Se manifiesta por signos y síntomas respiratorios, por compresión de la tráquea y bronquios y de los grandes vasos del mediastino. El

cuadro clínico se manifiesta por tos no productiva, disnea creciente, dolor torácico, sibilancias, fiebre variable, que puede confundirse con una crisis de asma bronquial o con un proceso neumónico. El estudio radiológico de tórax debe aclarar las dudas. Si el proceso continúa sin la debida atención especializada, el paciente se complica con un síndrome de compresión de vena cava superior y derrame pleural serosanguinolento que empeora el pronóstico. El paciente debe ser atendido con urgencia, de ser posible interconsultado o tratado en el Centro Regional o Nacional especializado de Oncología Pediátrica, con el apoyo de Terapia Intensiva.

La localización primaria en ganglios linfáticos es infrecuente en los niños. Las regiones más afectadas son la cervical unilateral o bilateral y las supraclaviculares. Otras regiones ganglionares menos frecuentes son las axilas y regiones infradiafragmáticas. En nuestra casuística representaron el 15 % de todas las localizaciones. Las adenopatías se caracterizan por ser indoloras, de consistencia firme, no movibles, con tendencia a formar conglomerados voluminosos. La afectación de ganglios cervicales altos puede ser expresión de LNH primario del anillo de Waldeyer y los cervicales bajos de linfoma mediastinal. El LNH originado en las estructuras linfáticas del anillo de Waldeyer, amígdala o nasofaringe, se manifiesta por aumento progresivo y exagerado de una amígdala, más raro es bilateral, no doloroso, sin signos inflamatorios y sin respuesta al tratamiento con antibióticos. La localización en la nasofaringe ocasiona obstrucción nasal, casi siempre unilateral y secreción serohemática. Si no es diagnosticada cuando aún permanece localizada, se extiende a la base del cráneo y estructuras vecinas, pudiendo afectar pares craneales y agravar el cuadro clínico y el pronóstico. Es frecuente que se acompañe de adenopatías regionales, las que deben ser buscadas en el examen físico, porque son una vía fácil para la toma de tejido tumoral. Debe realizarse, por personal especializado, una BAAF o una biopsia quirúrgica para precisar rápidamente el diagnóstico.

Otras localizaciones primarias, que son raras, ocurren en la piel, gónadas, tiroides, parótida, órbita, senos paranasales, cuero cabelludo y SNC.

Para precisar el diagnóstico, se requiere de la realización de investigaciones imagenológicas y estudios microscópicos mediante BAAF o de biopsia quirúrgica del tejido tumoral. La vía de acceso se seleccionará de acuerdo con la localización del linfoma. En la localización primaria del abdomen se realizará laparoscopia y toracoscopia en la de tórax, si no fueron útiles los estudios citológicos de los líquidos ascítico y pleural.

CLASIFICACIÓN EN ESTADIOS CLÍNICOS

Es muy importante, porque el correcto estadiamiento será la base de la selección del tratamiento idóneo. Se deben aplicar todos los recursos necesarios para determinar la extensión del proceso tumoral, previo Dx micróscopico. Se tendrá en cuenta que habitualmente los LNH están avanzados al diagnóstico y que existen factores de riesgo que deberán tenerse en consideración. La Clasificación Clínica más difundida es la de Murphy, surgida de la modificación de la Ann Arbor del LHD. En años recientes, se comenzó a utilizar en Europa la clasificación clínica en 4 Grupos de Riesgo, basada en el valor pronóstico de la cifra de la LDH, resección completa del tumor o no, presencia de infiltración del SNC o no y la etapa clínica (R1, R2, R3 y R4).

Clasificación de Murphy

Estadio I. Un solo tumor extraganglionar o una sola región ganglionar, con exclusión del abdomen y del mediastino.

Estadio II. Un solo tumor extraganglionar con ganglios regionales tomados. Dos regiones extraganglionares con toma de ganglios regionales o sin ella, en el mismo lado del diafragma. Dos o más regiones ganglionares tomadas, en el mismo lado del diafragma. Tumor gastrointestinal primario con toma de ganglios mesentéricos o sin ella, resecado en su mayor parte o totalmente.

Estadio III. Dos tumores extraganglionares en ambos lados del diafragma.

Dos o más áreas ganglionares tomadas por encima y por debajo del diafragma.

Tumor primario intratorácico (mediastino, timo, pleura). Tumor primario extenso intraabdominal. Tumores paraespinales o epidurales, aunque existan otros tumores.

Estadio IV. Afectación inicial del SNC y/o de la MO (<25 % células malignas), en cualquiera de las situaciones anteriores.

TRATAMIENTO

Los niños y adolescentes con LNH deben ser tratados en Centros Especializados de Cáncer Pediátrico y apoyarse en los médicos de la comunidad para su atención integral interdisciplinaria. En la oncología pediátrica contemporánea los tratamientos son progresivamente más complejos y más efectivos. Requieren de personal médico y paramédico altamente especializado, de intensas medidas de soporte, apoyo de terapia intensiva en las complicaciones agudas y vigilancia a largo plazo de los efectos tardíos de la enfermedad y del tratamiento, con el propósito de lograr individuos rehabilitados y socialmente útiles, realmente curados.

En los países más desarrollados y en algunos en vías de desarrollo se han creado grupos de estudio interinstitucionales e internacionales del cáncer infanto-juvenil en sus diferentes aspectos, con gran importancia en la búsqueda de terapéuticas más efectivas y con menos secuelas. En nuestro país, desde los años 60, se organizó la atención interdisciplinaria y centralizada de todos los pacientes con cáncer infanto-juvenil en 9 servicios o centros especializados, regionales y nacionales. Desde entonces, se atienden los pacientes con guías uniformes de diagnóstico y tratamiento, asimiladas de experiencias acumuladas en los países más avanzados, que se renuevan periódicamente.

Todos los grupos internacionales están de acuerdo con que los LNH en pediatría requieren un tratamiento individualizado, de costo elevado, pero con resultados positivos cada vez mayores. La quimioterapia es el arma principal, ha ido desplazando a la cirugía y a la radioterapia. La terapéutica combina varias drogas citotóxicas, en número y dosis dependiente del estadio clínico, el inmunofenotipo y de los factores de riesgo adicionales. Las drogas citotóxicas que se han probado de mayor efectividad son: ciclofosfamida (CFM), ifosfamida (Ifo), vincristina (VCR), methotrexate (MTX), citarabina (AraC), doxorubicia (DOXO), l-asparginasa (l-ASP), etopósido (VP16), prednisona (PRED) y otras. Debido a la elevada frecuencia de infiltración del SNC, se realiza terapia triple intratecal (MTX+AraC+PRED) en todos los estadios. La Rt craneal ha perdido adeptos, debido a sus secuelas. La PQT actual en los LNH localizados de tipo B son los esquemas COMP, COPAD, el del grupo BFM y el italiano AEIOP, de una duración entre 6 semanas a más tiempo, en dependencia del estadio y el grupo de riesgo. Combinan la VCR, CFM, AraC, MTX, VP-16, Ifo, DOXO y dexametazona. Para los estadios avanzados se han diseñado terapéuticas con estas drogas, más intensas, prolongadas y efectivas. La sobrevida global (OS) y la libre de eventos (EFS) a 3 años, obtenida en los LNH-B por el CCG, LMB (FAB), BFM y el del AEIOP es del 90 %, este último protocolo es el que se está realizando en la actualidad en nuestro país.

En los LNH mediastinales y abdominales extensos con LDH elevada los resultados han sido inferiores. Se investigan otras estrategias más intensas y sofisticadas en estas situaciones.

Con el linfoma de Burkitt en estadio I-II y en los LNH de células grandes-B (DLCBCL) se logran resultados excelentes con la PQT solamente, sin Rt, durante cortos períodos. Se ha utilizado el COMP/6 meses de los grupos CCG y POG (VCR, CFM, Pred, MTX, 6-MP) y el COPAD, del grupo FAB. En estadios avanzados del linfoma de Burkitt se ha obtenido un incremento muy significativo de la sobrevida con los protocolos de varios grupos cooperativos (CCG, BFM, FAB/LMB, AEIOP), que utilizan esquemas intensos de PQT+quimioterapia triple intratecal, sin Rt. Con toma de la MO el estudio FAB/LMB 96 obtuvo una EFS del 90 % a 3 años y con afectación del SNC del 70 %.

En los LNH difusos de células grandes B no anaplásicas, en estadios localizados (I-II) se ha logrado una EFS a 5 años del 90 al 95 %, con QT de corta duración y sin Rt, por los grupos CCG, POG (COMP) y por el FAB (COPAM), por el BFM y el AEIOP (combinación de dexametasona, prednisona, CFM, Ifo, AraC, VP16 y MTX). En los estadios avanzados, los mismos grupos han utilizado combinaciones intensas de drogas en cortos períodos: APO+AraC, VP16 (POG), LMB(FAB) y BFM-NHL (BFM) y otros. La EFS obtenida ha sido mayor del 90 % a 3 años. En los pacientes con tumores masivos y LDH elevada se obtienen resultados inferiores.

El LNH linfoblástico T localizado tiene tendencia a recidivas tardías. Los mejores resultados terapéuticos en la forma localizada se han obtenido con el protocolo del grupo BFM que utiliza altas dosis de MTX (5 g/m^2 por 4 dosis) en la fase de consolidación, seguida de quimioterapia de mantenimiento durante 2 años. La EFS lograda es del 90 % a 5 años. El estadio avanzado tiene las mejores respuestas con los protocolos que se utilizan en la LLA. La l-asparginasa juega un papel muy importante en estos esquemas.

Los grupos cooperativos CCG, BFM, SFOP y AEIOP han demostrado que estos pacientes requieren tratamientos intensos de QT, con altas dosis de MTX, inclusión de l-asparginasa y QT intratecal. La Rt craneal ni testicular son necesarias si el tratamiento ha sido con estas premisas. Solamente se justifica en la enfermedad residual del testículo.

El LBL de células precursoras B debe recibir el mismo tratamiento de la LLA, al que han respondido bien. La evaluación comparativa de estos pacientes con otros tratamientos ha sido difícil por su reducido número.

El LNH anaplásico (ALCL) ha sido investigado por los grupos BFM-90, SFOP-LM 89, AEIOP, CCG, POG, y UKCSG, utilizando estrategias dependientes del estadio y del fenotipo T.

Los mejores resultados de sobrevida en estadios tempranos fueron obtenidos con los protocolos BFM 90, AEIOP y el SFOP-LM 89 (±90 %) y en los estadios avanzados III-IV por los de CCG y POG (70 al 80 %).

El trasplante de MO o de stern cell periférico es una terapéutica heróica en pacientes con LNH que no han respondido a las terapéuticas ya señaladas.

PRONÓSTICO

El pronóstico ha mejorado espectacularmente en los LNH de niños y adolescentes, tanto en los estadios localizados como en los avanzados en los últimos 3 decenios. Los resultados mejores han sido logrados en los LNH -B (EFS a 5 años = 95 % en estadios I-II, y 80 % en III-IV). En LNH linfoblástico avanzado es del 85 %. En los de células anaplásicas (estadios III-IV) es menor del 70 % a 7 años. Estos resultados han sido obtenidos mediante esquemas muy intensos de QT, medidas de soportes costosas y toxicidad hematológica, digestiva, renal, cardíaca, de moderada a severa y prolongado tiempo de hospitalización. La mayor preocupación actual y futura con estos sobrevivientes son las secuelas tardías del intenso tratamiento, sobre todo en los LNH avanzados al ser diagnosticados, tales como la esterilidad, cardiomiopatías y los segundos cánceres. Por esta razón, el seguimiento a largo plazo para detectar las complicaciones tardías es una importante parte de la atención integral de estos pacientes y es un reto lograr el diagnóstico en estadios precoces por el SNS.

Linfoma de Hodgkin

El linfoma de Hodgkin (LHD) en niños y adolescentes tiene una incidencia en Cuba en menores de 15 años de edad de 0,4/100 000 hab. con un promedio anual de 9 nuevos casos y constituye el 40 % del total de linfomas de este grupo de edad, según lo informado por el Anuario Estadístico del MINSAP del 2007, que se corresponde con lo reportado por el RNC. Es más frecuente entre los 5 a 14 años de edad, raro por debajo de los 4 años y existe un predominio del sexo masculino. La sobrevida se ha incrementado notablemente en los últimos 3 decenios con el desarrollo de la radioterapia, la quimioterapia citotóxica y las medidas de soporte, y ya en la actualidad, los pacientes pueden alcanzar altas tasas de sobrevida que llegan del 70 al 90 %, si son atendidos integralmente por personal médico y paramédico altamente especializado en Oncología Pediátrica en condiciones óptimas en los centros creados para esta finalidad.

Los primeros avances en la terapéutica del linfoma de Hodgkin ocurrieron en el campo de la radioterapia con las técnicas de campos extendidos y profilácticos, basados en las características de las vías de propagación del proceso hodgkiniano siguiendo la corriente linfática, los pioneros fueron *Vera Peters y Kaplan*. En la quimioterapia citotóxica con los regímenes MOPP de *De Vita* en Estados Unidos y AVBD por *Bonadonna* en Europa se lograron remisiones muy significativas en los estadios avanzados, ensayados primero en adultos y después extrapolados a los pacientes pediátricos.

Sin embargo, estos éxitos nunca antes alcanzados fueron el precio de severos efectos tardíos, en casi todos los tejidos y en la mayoría de los órganos (atrofia muscular, deformidades vertebrales, necrosis aséptica, esterilidad masculina, baja talla, miocardiopatía, fibrosis pulmonar, segundas neoplasias malignas, entre otras), principalmente en la población más joven, lo que determinó que se estudiaran nuevas estrategias diferentes a las que se usan en el paciente adulto, para preservar al paciente pediátrico de la toxicidad de 6 ciclos de MOPP por el efecto de la procarbazina sobre la gónada masculina, en el que puede producir azoospermia permanente y de la acción leucemógeno de la metocloramina. Los 6 ciclos del AVBD están asociados a un alto riesgo de miocardiopatía aguda y crónica, por la dosis acumulativa de la adriamicina, y a disfunción y fibrosis pulmonar por la bleomicina relacionada con la dosis total acumulada. La radioterapia con campos extendidos con dosis de 36 a 40 Gy potencializó la acción terapéutica con MOPP (mecloretamina+oncovin+procarbazina + prednisona) y el ABVD (adriamicina + bleomicina + vinblastina + dacarbazina), pero incrementó la toxicidad en los tejidos y órganos, ocasionando atrofia de los tejidos blandos, trastornos en el desarrollo óseo y fibrosis pulmonar. Además, la Rt de la pelvis, aún en las pacientes con ooforopexia, padecen de disfunción ovárica; la aplicada al mediastino induce la enfermedad coronaria con riesgo de infarto del miocardio, y la irradiación de tejido pulmonar, a trastornos de la función pulmonar. Por todos los efectos nocivos señalados, se han diseñado por distintos grupos de investigadores, modificaciones terapéuticas que tienen por objetivo mantener o incrementar los índices de sobrevida libre de enfermedad (ILE) con otras combinaciones de citotóxicos y reducción de la dosis de Rt, que ya no es alta ni extendida y se ha logrado igualar los resultados con la aplicación locorregional de las radiaciones ionizantes, mediante dosis reducidas entre 2 000 a 2 400 cGy como dosis totales fraccionadas mediante el perfeccionamiento tecnológico. La quimioterapia también ha sido intensamente investigada por distintos grupos de NA y de Europa, para encontrar las drogas con dosis óptimas para reducir los riesgos de la toxicidad a mediano y largo plazo, sin disminuir la sobrevida, y ya se han obtenido resultados terapéuticos similares y hasta mejores.

Los estudios continúan, sobre todo dirigidos al LDH de alto riesgo (estadios avanzados), los refractarios y a los efectos secundarios a largo plazo, con el objetivo de obtener curaciones con buena calidad de la vida.

ETIOPATOGENIA

El linfoma de Hodgkin resulta de una proliferación monoclonal de linfocitos B, aunque se han reportado casos raros de linfocitos T noB. Se ha logrado determinar con precisión su causa, se ha demostrado que está relacionado con el virus de Ebstein Barr, porque el genoma

del virus se ha descubierto en las células de Reed Stemberg y no así en el resto de los componentes reactivos multicelulares de esta neoplasia. Por otra parte, en los antecedentes personales de ciertos enfermos, se ha detectado la mononucleosis infecciosa.

Es interesante señalar que la enfermedad cursa con alteraciones del sistema inmunológico, que se detectan al diagnóstico y que la mayoría persisten después de su control y remisión completa al tratamiento. Antes del tratamiento, la actividad de los linfocitos T killer está reducida y aumentada la sensibilidad de linfocitos T supresores. Después de concluido el tratamiento, la sensibilidad humoral está deprimida. Los polimorfonucleares tienen disminuida la quimiotaxis y su actividad metabólica. La hipersensibilidad cutánea está retardada, lo que demuestra que son anérgicos y la formación de rosetas está deprimida.

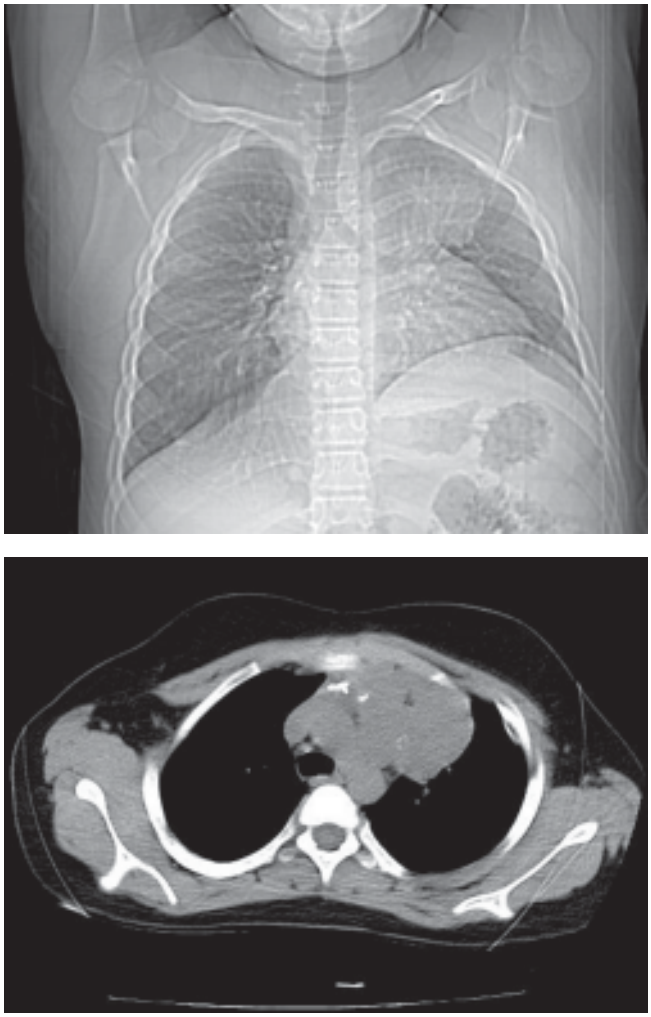
Estas alteraciones pueden persistir después del tratamiento y demorar, en ocasiones, un tiempo prolongado para su completa normalización.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

En un paciente pediátrico que manifieste un cuadro clínico con adenomegalias persistentes, fiebre de causa inexplicable o distensión abdominal y toma del estado general, es imperativo ser suspicaz y pensar en un proceso maligno e interconsultar con los especialistas de oncohematología para iniciar de inmediato las siguientes investigaciones:

- Anamnesis y examen físico detallado.
- Rayos X simple de tórax AP y L.
- US y TAC de la región afectada.
- US y TAC de tórax y abdomen.
- RMN (opcional).
- Gammagrafía (opcional).
- Estudios de laboratorio clínico: Hemograma completo, recuento de plaquetas, coagulograma, eritrosedimentación, TGO, TGP. FA, urea, creatinina, LDH, ferritina, hierro sérico, Cu sérico (opcional).
- Medulograma y biopsia de cresta ilíaca.
- BAAF (solamente para el diagnóstico rápido inicial). No es útil para precisar los subtipos histológicos.
- Biopsia incisional después de la BAAF.

El linfoma de Hodgkin (LHD) se manifiesta con 3 cuadros clínicos principales: Síndrome adénico, síndrome mediastinal y masa abdominal. Las localizaciones primarias extralinfáticas son excepcionales. Generalmente, lo primero que se detecta es la presencia de adenomegalias duroelásticas cervicales, de localización baja, indoloras, que en su crecimiento pueden formar grandes conglomerados cuando demora excesivamente el diagnóstico. Unas veces es unilateral y más común del lado izquierdo, pero llegan a ser bilaterales y aparecer también en otros sitios (axilas, ingles). Las adenopatías cervicales bajas y supraclaviculares son indicio de la toma mediastinal por el proceso linfomatoso en el 50 % de los enfermos. En el mediastino, el proceso invade los ganglios hiliares y paratraqueales. Los del mediastino anterior y superior y el timo pueden ser muy voluminosos y producir derrame pericárdico y pleural por infiltración linfomatosa directa. Sin embargo, la repercusión respiratoria de esta situación es menos intensa que en los LNH, probablemente porque este último evoluciona más rápidamente, el LHD es más insidioso. Como parte del examen físico se tomarán medidas en centímetros de las masas ganglionares y su número y localización, y en la forma mediastinal se debe medir el diámetro transversal del tumor al nivel de la horquilla esternal y si es mayor de 1/3 del tórax se considera de mal pronóstico (Fig.128.2 y Fig. 128.3).



Figs. 128.2 y 128.3. Linfoma de Hodgkin del mediastino (RMN, vista AP) y transversal (TAC).

El LHD abdominal se caracteriza por distensión abdominal debida a hepato-esplenomegalia, o una de ellas, además de la participación de las cadenas ganglionares infradiafragmáticas y ascitis. Clínicamente, el paciente tiene una evolución lenta, con fiebre de causa indeterminada, astenia, pérdida progresiva de peso, y en niños mayores, puede haber sudaciones nocturnas; es raro el prurito, pero sí una marcada repercusión progresiva del estado general. A través del conducto torácico las células malignas llegan a los ganglios cervicales y por vía hematógena alcanzan el bazo, hilio esplénico, hígado y los ganglios retroperitoneales. Los estudios realizados mediante laparatomía exploradora demostraron que bazos e hígados aparentemente normales estaban afectados en el 40 % de los casos.

El diagnóstico diferencial se hará con: adenitis inflamatorias bacterianas o virales (mononucleosis infecciosa, enfermedad por arañazo de gato), toxoplasmosis, tuberculosis, metástasis de un carcinoma de nasofaringe o de un sarcoma de partes blandas.

Por las características de esta enfermedad maligna, que es curable si se diagnostica en etapas tempranas, pero que puede ser mortal en estadios avanzados, por la frecuencia de volverse refractaria a los tratamientos conocidos, es muy importante tenerla en cuenta y alertar a los que no son especialistas, que la presencia de un síndrome adénico persistente por 5 a 6 semanas, sin respuesta al tratamiento antibiótico, sin relación aparente a ningún foco séptico, es imperativo pensar en el LHD, y de inmediato y con urgencia relativa, determinar el diagnóstico de certeza, que de inicio estará a cargo de un especialista de oncohematología, y lo primero que hay que realizar es una BAAF para ser examinada por un patólogo bien entrenado y conocedor de este cuadro citológico. De confirmarse o sospecharse, se realizarán las investigaciones señaladas al inicio de este tema.

Clasificación en estadios y grupos de riesgo

Estadios de Ann Arbor

Estadio I: Afectación ganglionar de un solo lado del diafragma o de un solo sitio extralinfático.

Estadio II: Afectación de 2 o más regiones de un mismo lado del diafragma o de un solo sitio extralinfático+ toma ganglionar de 1 o más regiones de un mismo lado del diafragma.

Estadio III: Afectación simultánea de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma. Afectación de un solo órgano extralinfático o del bazo + regiones ganglionares en ambos lados del diafragma.

Estadio IV: Toma difusa o diseminada de 1 o más órganos (hígado, pulmones, sin toma ganglionar asociada).

Cada estadio se subclasifica en A o B de acuerdo con la ausencia o presencia de los síntomas generales: fiebre, pérdida de más del 10 % del peso en los últimos 6 meses, y astenia. El prurito y sudaciones nocturnas, más frecuentes en el adulto, no son comunes en el paciente pediátrico.

Grupos de riesgo

Bajo riesgo: Estadios IA-IIA.
Riesgo intermedio: Estadios IB-IIIA.
Riesgo alto: Estadios IIB-IIIA-IV.

TRATAMIENTO

Se prescribe según el estadio y el grupo de riesgo y se combinan la quimioterapia* y la radioterapia.**

- Riesgo bajo (estadios IA-IIA): Quimioterapia.+ Rt locorregional.
- Riesgo intermedio (estadios IB-IIIA): Quimioterapia + Rt locorregional.
- Alto riesgo (estadios IIB-IIIIB-IV): Quimioterapia intensa + Rt locorregional.
- Recaída, progresión, refractario: Quimioterapia intensa seguida de Rt en tejidos residuales.

* Las drogas citotóxicas que se usan en este protocolo son: vincristina, vinblastina, ciclofosfamida, ifosfamida, etoposido, adriamicina, dacarbazina, bleomicina, prednisona.

**Dosis/campo: 2 400 cGy -TMO/TSCP, autólogo o alogénico. Si LDH refractario.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La célula que confirma el diagnóstico del LHD es la célula de Reed-Stemberg.

La clasificación actualmente aceptada es la de la OMS, basada en la de Lukes-Butler modificada en Rye. Subclasifica el LHD en 2 grupos:

- LDH de predominio nodular (en el 10 al 15 % de los pacientes).
- LDH clásica, que agrupa 4 subtipos:
  - Predominio linfocitario.
  - Celularidad mixta.
  - Esclerosis nodular.
  - Deplesión linfocitaria.

En Cuba, la más frecuente es la esclerosis nodular, más común en adolescentes. La célula de R-S es una célula de gran tamaño, multilobulada o multinucleada o mononuclear, típica del LHD, que se destaca entre las células reactivas (linfocitos, eosinófilos, células plasmáticas), que la rodean. Su presencia es imprescindible para el diagnóstico de anatomía patológica. La variedad nodular contiene linfocitos, histiocitos y células epiteloides histiocitarias benignas, escasas células de Reed Stemberg y una estructura parcialmente nodular. Es importante diferenciarla del linfoma no Hodgkin difuso T, rico en linfocitos B.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

El LHD tiene buena respuesta a las drogas citotóxicas y a la radioterapia locorregional con dosis reducidas, entre 2 000 y 2 500 cGy. Desde 1970, se han utilizado varios regímenes de QT, entre ellos el primero fue el MOPP que produjo un cambio espectacular en la respuesta terapéutica y en el incremento de la sobrevida, nunca antes lograda. También se ha utilizado el ABVD, con resultados similares, por separado y combinados, pero debido a la toxicidad de ambos regímenes se incorporó el protocolo del Grupo Germano-Austríaco del OPPA-COPP+ radioterapia locorregional, con excelentes resultados. Se hicieron modificaciones posteriores para disminuir los efectos colaterales inmediatos y a largo plazo, sustituyendo la procarbazina por el etopósido y la mecloretamina por la ciclofosfamida y se bajaron las dosis y extensión de los campos de Rt con el objetivo de minimizar el daño gonadal, del miocardio y de los pulmones. Recientemente se ha adoptado para los pacientes de alto riesgo el régimen BEACOP (bleomicina+etopósido+adriamicina+dacarbazina) que ha mostrado gran eficacia en adultos y en niños también. Las complicaciones hematológicas del actual protocolo que se utiliza no son intensas ni del BEACOP tampoco, pero es necesario se incluyan las medidas de soporte conocidas (filgastrín, eritropoyetina, transfusiones de plaquetas, aislamiento). Los efectos tardíos continúan en estudio.

La sobrevida libre de eventos en el LHD es del 80 al 100 %, de acuerdo con el grupo de riesgo.

Se puede asumir que el pronóstico del LHD es mucho mejor que el de LNH y las posibilidades de alcanzar la curación con buena calidad de vida están en dependencia de varios factores: diagnóstico temprano, selección terapéutica y cuidado integral especializado.

Bibliografía

Linfoma de Hodgkin

Anuario Estadístico. MINSAP.2005. Incidencia y mortalidad por neoplasias malignas en menores de 15 años de edad. .

Bonnadona G, Valegusa P, Santoro A. Alternating non cross resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin´s disease. A report of 8 years results. Ann. Intern Med 6104: 739-746,

De Vita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin´s disease. Amm Intern Med 1970,73: 881- 895.

Devney RB, Sklar CA, Nesbit ME, et al. Serial thyroid function measurement in children with Hodgki´s disease. J. Pediatr. 1984, 105: 223-226..

Freter CE, Lee TC, Billingham ME et al: Doxorubicin cardiac toxicity manifesting seven years after treatment. Case report and revew. Am j Med 1986,80: 483.486.

Glaser SL, Jarret RE: The epidemiology of Hodgki´s disease. Bailliers Clin. Haematol, 1996, 9: 401-416,

Green DM, Gingell RI, Pierce J et al. The effect of medical irradiation on cardiac funtion of treatment during chilhood and adolescent foor Hodgkin´s disease. Journal Clin Oncol. 1987,11: 229-245, 1987.

Hudson MM, Onciu M, Donalson SS. Hodgkin´s lymphoma. In: Chapter 23.

PizzoPA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Fifth Edition.Lippincott, Philadelphia. pp695-721, 2006.

Jenkin D, Dayle J, Berry M et al, Hodgkin´s disease in children treatment with MOPP and low dose extended field irradiation without laparatomy. Late results and toxicity. Med Ped Oncol 18: 265-272, 1990.

Kaplan H. The radical radiotherapy in Hodgkin´s disease. Radiology. 1962 78: 551-553

Kelly KM, Hutchinson RJ, Sposto MA et al. Feasibility upfront dose intensive chemotherapy (BEACOP) in children with advanced stage IV Hodgkin lymphoma. Primary results from children´s C Group Study CCG-59704.

Annals of Oncology (Supplement 1) 2002, 13: 107..

Meadous AT, Obringer AC, Lendsberg P et al. Second malignant neoplasms following childhood Hodgkin´s trearment and splenectomy as risk factors Med Pediatric Oncology. 1989, 17:477-484..

Peters MV. Prophylactic treatment of adyacent areas in Hodgking´s desease. Cancer Res. 1996, 26: 1232-1243. .

Schellong G, Bronswig JH, Horning-Franz I. Treatment of children with Hodgkin´s disease. Results of the German Pediatric Oncology Group. Ann Oncol (supp4) 1992, 73-76´.

Schellong G, Dihel V. Treatment of children and adolescents with Hodgkin´s disesae. The experience of German- Austrian Pediatric Study Group.

Bellier´s Clinical Haematology.1996, 9(3) : 619-634.

Capítulo 129

Tumores sólidos extracraneales

Martha Longchong Ramos, Caridad Verdecia Cañizares, María Caridad González Carrasco, Ricardo Cabanas Armada

Neuroblastoma

El neuroblastoma es un tumor maligno neuroectodérmico, originado en el sistema nervioso simpático en células procedentes de la cresta neural, que dan origen a la médula suprarrenal y a los ganglios simpáticos, donde generalmente se forma esta neoplasia. Excepcionalmente, se han reportado tumores primitivos en diversos sitios, como tejidos blandos, cerebro y nervios periféricos. El neuroblastoma tiene la potencialidad de madurar y convertirse en un ganglioneuroma benigno o en un ganglioneuroblastoma.

Es el tumor sólido extracraneal más frecuente de la infancia, después de los tumores del SNC y los linfomas. En 2004, se diagnosticaron 16 nuevos casos en Cuba, con una tasa de 0,7/100 000 hab., la mayoría

entre 0 y 4 años de edad (14 niños = 87,5 %). Diversos factores causales han sido invocados, pero no demostrados de forma consistente; se consideran, entre otros, la exposición intrauterina al alcohol, anticonvulsivos, diuréticos, analgésicos, hormonas, tintes para el cabello, diferentes oficios de los padres como pintores, electricistas y trabajos agrícolas diversos. Su asociación con anomalías congénitas es poco común, aunque se han reportado casos ocurridos en el síndrome de Turner, la enfermedad de Hirschsprung, la neurofibromatosis, feocromocitoma, la ataxia de Friedreich y en el síndrome alcohólico fetal. Significativamente se ha encontrado una baja incidencia entre niños con el síndrome de Down.

GENÉTICA Y PATOGENIA MOLECULAR

Citogenéticamente se caracteriza por deleciones recurrentes de 1p, 11q y otros sitios, así como anormalidades al nivel del brazo largo del cromosoma 17; su cariotipo predominante es diploide. La presencia de DNA diploide es más común en pacientes con escasa respuesta inicial al tratamiento, mientras que el DNA hiperdiploide en edades tempranas se relaciona con mejor pronóstico. Diversas alteraciones genéticas han sido objeto de gran interés, incluyendo la delección somática en 1p36 y translocaciones cromosómicas como t(1;17), t(1;10) entre otros catorce tipos.

Recientes estudios han identificado el brazo corto del cromosoma 16 como la localización del gen de predisposición al neuroblastoma hereditario familiar. La amplificación del protooncogen MYCN al nivel del brazo corto del cromosoma 2 está asociada a estadios avanzados de la enfermedad, rápida progresión tumoral y peor pronóstico. Otras manifestaciones citogenéticas son los DMS (Double Minute Spheres) y los HSR (Homogenuos Staining Regions) como manifestación de genes amplificados. La capacidad de las células del neuroblastoma de diferenciarse de forma natural o inducida a ganglioneuroblastoma o ganglioneuroma probablemente involucra numerosos factores como las neurotrofinas. La expresión de sus receptores TRKB generalmente está asociada con amplificación del MYCN y mal pronóstico y la de TRKA y TRKC a un pronóstico más favorable. Otros marcadores de la diferenciación neuronal asociados con neuroblastomas son los neuropéptidos, entre ellos cromografin A, neuropéptido Y, SS y VIP.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se presenta habitualmente como una masa tumoral sólida a cualquier nivel del sistema nervioso simpático. El tumor primario abdominal es el más frecuente, principalmente en la glándula suprarrenal, seguido por los situados en áreas parespinales torácicas, región cervical y región presacra, este último puede ocasionar trastornos de la defecación y micción. Estas localizaciones paraespinales si cruzan la línea media, envuelven los ganglios linfáticos. Se pueden introducir a través de los agujeros intervertebrales y ocasionar compresión de la médula espinal (tumor en reloj de arena) y manifestarse con disfunción del esfínter anal, de la vejiga, paresia, cuadriplejia, dificultad para gatear y cojera. Las metástasis ocurren en una elevada proporción de casos y pueden estar presentes al diagnóstico de la enfermedad, fundamentalmente a ganglios linfáticos, huesos, hígado, órbita, médula ósea y tejido subcutáneo. Las síntomas y signos están relacionados con la localización primaria y con las metástasis, pudiendo presentarse exoftalmos, heterocromía del iris, síndrome de Horner (ptosis palpebral, miosis, enoftalmo), irritabilidad, equimosis periorbitaria, disfagia, disnea, síndrome de vena cava superior, dolor abdominal, dolores óseos, vómitos, diarreas, estreñimiento, retención urinaria, hepatomegalia, dolor de espalda, simular una sinovitis de la cadera, edemas, manifestaciones neurológicas diversas relacionadas con la compresión espinal. Con frecuencia, los pacientes presentan fiebre, palidez y pérdida de peso.

Síndromes paraneoplásicos

Están relacionados con la secreción excesiva de catecolaminas: sudación, palidez, náuseas, palpitaciones, hipertensión arterial. Ocasionalmente, presentan diarreas líquidas con distensión abdominal e hipocalemia, debidas a la acción de un péptido intestinal vasoactivo (VIP).

La encefalopatía mioclónica aguda o síndrome opsoclonus mioclonos, caracterizado por movimientos oculares rápidos y mioclonías, acompañado de retardo motor y cognitivo y trastornos del lenguaje, al parecer asociado a autoanticuerpos, se presenta en el neuroblastoma primario del mediastino, aunque no con frecuencia.

DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico es necesario realizar una historia clínica cuidadosa y examen físico completo, buscando el tumor primario, signos de metástasis en ganglios linfáticos, en huesos y en el tejido celular subcutáneo donde se forman nódulos, y realizar siempre un examen neurológico por la propensión de la extensión intraespinal extradural a través de los agujeros intervertebrales (Fig. 129.1).

Estudios de laboratorio. Estudio hematológico completo con aspiración y biopsia de médula ósea, estudios de la función hepática y renal, niveles séricos de la ferritina, de la enolasa neurona específica, cistationina, catecolaminas y/o sus metabolitos séricos y en orina.



Fig. 129.1. TAC abdominal que muestra extenso neuroblastoma de suprarrenal izquierda.

Anatomía patológica. Macroscópicamente, el neuroblastoma es usualmente una masa sólida con hemorragias y focos de calcificación. Las formas con madurez son pálidas, con calcificaciones o sin ellas, a partir de muestras de tejido tumoral, por microscopio de luz, con inmunohistoquímica o sin ella. Microscópicamente, muestra pleomorfismo desde células indiferenciadas, parcialmente o totalmente, neuronas diferenciadas, células gliales, lo que se debe a su característica tendencia a la maduración, presencia de mitosis y cariorrexis. El patrón más común en el NB indiferenciado es el de "células redondas pequeñas" de la infancia. Las células pueden agruparse formando rosetas. Se observan bandas estromales en adición al tejido vascular. El estudio de la médula ósea mediante aspirado o biopsia, con el hallazgo de las células formando rosetas es concluyente. La microscopia electrónica es una ayuda para diferenciar algunos casos dudosos, de otros tumores de células redondas de la infancia, pero generalmente no es necesaria. La imunohistoquímica sí es importante al poder determinar el origen neural del tumor, mediante la enolasa neurona específica, la proteína de neurofilamentos, cromogranina, la proteína S-100 y la amplificación del N-myc.

La clasificación histológica de Shimada es la más importante y más utilizada en la actualidad en los centros desarrollados, por su importancia en el pronóstico. Se basa en el patrón histológico y la edad del paciente. Determina el índice de mitosis/cariorrexis en 5 000 células tumorales. Los casos con estroma rico se relacionan con el ganglioneuroblastoma y si es escaso, con el neuroblastoma.

Es necesario aplicar la Clasificación Internacional en Estadios para la selección del tratamiento y definir el pronóstico. Se basa en los hallazgos del examen físico, de imágenes, de la médula ósea y de la cirugía, para lo cual son necesarios diferentes estudios que incluyen:

- Survey óseo.
- Determinación de la metayodobencilguanidina (MIBG).
- Radiografias simples y TAC o RMN de abdomen, tórax y cráneo.
- Ultrasonido abdominal.

Otros estudios:

- Hemograma, aspirado o biopsia de la médula ósea, eritrosedimentación, coagulograma, química sanguínea.

Estudios biológicos:

- Determinación de las catecolaminas séricas y en orina (relación ácido vanilmandélico y homovanílico).

La elevación de algunos marcadores serológicos como la ferritina, la enolasa neurona específica, la lactato deshidrogenasa y el gangliosido Gd2 tienen un valor predictivo.

Copias del N-myc oncogene.

Ploidía de las células tumorales.

Clasificación internacional en estadios

Estadio I: Tumor unilateral localizado, extirpación completa con enfermedad microscópica residual o sin ella. Ganglios linfáticos ipsilaterales negativos microscópicamente. Los ganglios adheridos al tumor pueden ser positivos.

Estadio IIA: Tumor localizado unilateral, extirpación incompleta. Ganglios ipsilaterales negativos microscópicamente.

Estadio IIB: Tumor localizado unilateral, extirpación completa o incompleta. Ganglios ipsilaterales positivos. Ganglios contralaterales negativos.

Estadio III: Tumor irresecable, que cruza la línea media con afectación de ganglios regionales. Tumor unilateral localizado con afectación de ganglios linfáticos contralaterales o tumor de línea media con afectación bilateral de ganglios.

Estadio IV: Diseminación del tumor a ganglios linfáticos distantes, huesos, médula ósea, piel y otros órganos, excepto lo definido en el estadio IVS.

Estadio IVS: Tumor primitivo localizado (como se define para los estadios I, IIA y IIB) con diseminación limitada a piel, hígado, huesos y/o médula ósea (<10 % de las células nucleadas malignas). Limitado a menores de 1 año de edad.

PRONÓSTICO

Depende de:

- Etapa clínica al diagnóstico.
- Edad al diagnóstico, inversamente proporcional a la sobrevida.

Otras variables pronósticas: Localización primaria, criterio de Shimada, relación AVM/AOV, nivel de ferritina sérica, nivel de enolasa neurona específica sérica, ploidía de las células tumorales, número de copias del N-myc oncogene en las células tumorales.

TRATAMIENTO

Las estrategias de tratamiento dependen del estadio y de las variables pronósticas señaladas.

La cirugía, la quimioterapia y la radioterapia son utilizadas de acuerdo con lo anterior.

Estadios I-II: cirugía exerética completa del proceso tumoral.

Estadio III: cirugía completa si es posible o no + quimioterapia + radioterapia.

Estadio IV: quimioterapia intensa + cirugía + radioterapia. Se puede valorar el trasplante hematopoyético después de un régimen de acondicionamiento con dosis muy altas de QT.

Algunos centros están utilizando el ácido cisretinoico como madurador de las células indiferenciadas del NB.

Estadio IVS: exéresis del tumor primario si es posible técnicamente. Después valorar el uso en dosis bajas de la radioterapia en los casos de grandes hepatomegalias con compromiso cardiorrespiratorio y/o quimioterapia en dosis conservadoras.

Las drogas citotóxicas más utilizadas en el neuroblastoma son: ciclofosfamida (CFM), vincristina (VCR), adriamicina (ADM), sales de platino y etopósido, principalmente.

El MIBG-I 131 compite y desplaza las catecolaminas y tiene afinidad por el tejido adrenérgico simpático. Basados en estas características ha sido utilizado como una radioterapia intracelular en tumores no voluminosos y también como medio diagnóstico.

Nefroblastoma (tumor de Wilms)

El tumor de Wilms es la neoplasia maligna renal más frecuente en niños. Su incidencia anual en Cuba es de 16 a 20 casos en niños menores de 15 años de edad, para una tasa anual de 0,7/100 000 hab. (2000-2005, Anuario Estadístico del MINSAP, reportados al Registro Nacional del Cáncer), con una mayor frecuencia por debajo de los 4 años de edad (19 pacientes del total de 26/año diagnosticados cada año).

Es un tumor embrionario altamente maligno, de estirpe mesodérmica que se origina en el riñón, probablemente por una proliferación anormal del blastema metanéfrico, precursor del tejido renal normal definitivo.

Fue descrito por primera vez por *Thomas Rance* en 1814. En 1899, el doctor *Carl Max Wilhelm Wilms* lo denominó tumor renal típico de la infancia, originado de remanentes renales inmaduros, compuestos por blastema renal, túbulos displásticos y soporte mesenquimal o estroma.

El diagnóstico de esta entidad se sospecha por la detección de un gran tumor ubicado en un hemiabdomen, clínicamente silente. Se verifica por estudios de imágenes, en primer lugar por la ecografía, que puede detectar también ganglios linfáticos de tamaño anormal, extensión intravascular del tumor, así como metástasis hepáticas y por estudios con la TAC. El diagnóstico mediante la BAAF es controvertido, pero en nuestro medio, no han ocurrido diseminaciones del tumor y en manos de patólogos experimentados el diagnóstico se ha establecido con un alto índice de certeza.

Los pacientes con tumor de Wilms se clasifican en 2 grupos por sus características microscópicas: de histología favorable y desfavorable con anaplasia, este último asociado a un pobre pronóstico. Se ha demostrado la pérdida de heterocigocidad del cromosoma 1p en el 11 % de los niños estudiados, lo que se asocia a un pobre pronóstico y también pérdida de heterocigocidad del cromosoma 11p (33 % de los casos) asociado a variedades histológicas invasivas del tumor.

El tumor de Wilms de la infancia es un modelo de los tumores que en el niño responden bien al tratamiento oncoespecífico: Quimioterapia y radioterapia, complementarias de la cirugía exerética. Dentro de las drogas citostáticas más empleadas, a partir de 1960 y vigentes hasta la actualidad, se incluyen la vincristina (VCR), la actinomicina (ACTD) y una tercera droga que se emplea en estadios más avanzados, la doxorrubicina (DOXO, ADM).

Posteriormente, se demostró la efectividad de otros medicamentos citotóxicos, principalmente en pacientes con enfermedad avanzada o en recaída., entre ellos, la ifosfamida, el etopoxido y el carboplatino, ninguno exento de toxicidad. La estrategia actual consiste en lograr la combinación terapéutica con mayor posibilidad de curación y con el menor número de secuelas tardías. Existen ensayos terapéuticos internacionales con este objetivo, realizados en Estados Unidos y Europa por grupos cooperativos: National Wilms Tumor Study (NWTS) y la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP). Actualmente, del 80 al 90 % de los niños con nefroblastoma pueden curar, sin secuelas graves, mediante

el empleo de la terapéutica combinada, con técnicas quirúrgicas cada vez más desarrolladas, y la reducción de las dosis de radioterapia que se empleaban antiguamente y la irradiación más selectiva del sitio del tumor en determinadas etapas de la enfermedad.

Además, es importante señalar que en un inicio, el tratamiento del tumor de Wilms era solamente su exéresis; de esos niños sobrevivieron el 10 % si la enfermedad tumoral era muy pequeña y localizada. Posteriormente, se añadió la radioterapia posquirúrgica, y la sobrevida desde 1960 a 1966 fue muy baja, aproximadamente el 27 %; a partir de entonces se comenzó a aplicar la quimioterapia con vincristina y actinomicina D, por lo que poco a poco se fue incrementando la sobrevida a 2 años para el 33 % en 1972.

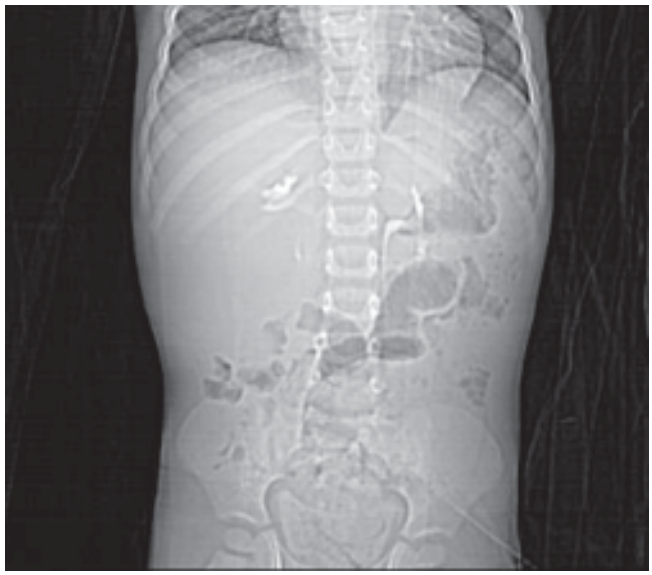
Cada vez se fue perfeccionando el tratamiento de estos pacientes hasta lograr una sobrevida del 75 %, parejo a lo observado en países desarrollados y con el empleo de la quimioterapia preoperatoria, la cirugía y la quimioterapia y/o radioterapia posoperatoria se ha llegado a una curabilidad actual del 90 %. La calidad de vida de estos pacientes curados depende de muchos factores: Localización del tumor, edad al tratamiento, tipo histológico y estadio clínico. Hoy día, se observan las secuelas tardías de los sobrevivientes de hace 30 años y el objetivo es reducirlas para lograr una mayor calidad de vida de estos pacientes, mejorando los tratamientos y realizando un seguimiento cada vez más estrecho de ellos.

La incidencia del nefroblastoma es relativamente uniforme y estable en los diferentes continentes, de aproximadamente de 1 a 2 casos por año y por millón de habitantes o de 1/10 000 nacimientos

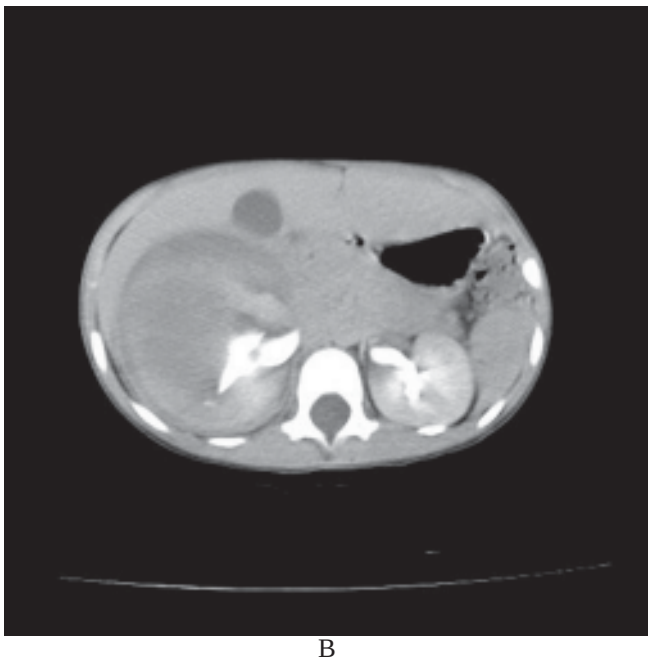
Es un tumor frecuente en niños pequeños, sobre todo entre 1 y 5 años de edad, con una edad media de 3,5 años. Es raro observarlo en adolescentes y en el adulto, pero hay casos descritos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de esta variedad de tumor es fácil, ante un gran tumor abdominal localizado en uno de los flancos, de crecimiento rápido, que puede acompañarse de hematurias en 10 % de los casos, en un niño que conserva buen estado general y que la madre fortuitamente descubre durante el baño o el médico de asistencia durante un examen físico, al acudir a la consulta por otro motivo, hacen el diagnóstico de un tumor abdominal. Los estudios imagenológicos modernos, sobre todo la ecografía, confirman el diagnóstico. Existen divergencias con el empleo de la biopsia aspirativa con aguja fina guiada bajo pantalla ultrasonográfica como medio de diagnóstico rápido de esta variedad de tumor. También hoy día se dispone de la biopsia vía laparoscópica para evaluar la cavidad abdominal y toma de muestra del riñón u otro cualquier tejido de aspecto tumoral (Fig. 129.2A y 129.2.B).



A



B

Fig. 129.2 A y B. RMN con contraste que en 2 vistas muestra tumor de Wilms del riñón izquierdo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El 90 % presenta un patrón mixto.

El clásico tumor de Wilms está compuesto de 3 elementos:

- Células blastémicas que forman islas de células indiferenciadas.
- Células epiteliales que constituyen estructuras glomeruloides.
- Estroma.

Favorable: que está presente en el 90 % de los casos y es de buen pronóstico.

Desfavorable: caracterizada por anaplasia, la cual, puede ser difusa o focal, fue descrita por *Beckwith y Palmer* en 1978, cuyos criterios son:

- Núcleo grande (3 veces el tamaño normal) con nucleolo adyacente.
- Hipercromatismo marcado.
- Múltiples figuras mitóticas (índice cariorrexis-mitosis elevada).

Mucho más raras son las formas de pronóstico favorable: Fibroadenomatoso y multiquístico. El tumor de Bolande o nefroma mesoblástico del recién nacido, que es benigno y cura con la cirugía, es considerado como nefroblastoma.

Existen otras 2 formas o variedades histológicas desfavorables de tumores renales no Wilms que representan aproximadamente el 10 % de los tumores renales de la infancia que son: El tumor rabdoide y el sarcoma de células claras altamente metastatizante en huesos, que actualmente se consideran entidades independientes del nefroblastoma.

Otros dividen el nefroblastoma o tumor de Wilms en 2 grandes grupos: nefroblastoma de alto riesgo y de bajo riesgo.

Dentro del primer grupo se ubican los de histología desfavorable, anaplásicos y sarcomatosos. Dentro del segundo grupo los de histología favorable, bien diferenciada.

Las metástasis espontáneas no son infrecuentes en el nefroblastoma al diagnóstico y se ha demostrado que la radiografía simple de tórax puede no revelarlas, por lo que el WTS V recomienda como estudio inicial realizar también una TAC de tórax.

En el tumor de Wilms las metástasis son pulmonares en el 80 %; 19 % hepáticas y 13 % son óseas. No suele metastatizar en la médula ósea.

Las recidivas locales y a distancia se diagnostican en los 2 primeros años de seguimiento, después de concluido el tratamiento, pero pueden verse posteriormente.

Los nefroblastomas o tumor de Wilms bilaterales constituyen el estadio V de la enfermedad, representan el 5 % de todos los nefroblastomas, no son de mal pronóstico, pues muchos curan después de la nefrectomía parcial bilateral o nefrectomía total de un lado y parcial del otro, seguido de poliquimioterapia posoperatoria. Es necesario clasificar cada riñón por separado en cada caso.

CAUSA

Desconocida. Se plantea que del 1 al 2 % es familiar, por su presencia en padres, gemelos, primos y otros parientes. *Knudson y Strong* postularon que podía ser hereditario o no, en dependencia de que ocurran 2 mutaciones: Que la primera mutación ocurra en las células germinales, o que la segunda sea en las células somáticas.

Existen varios síndromes asociados, que deben ser conocidos, porque representan factores de riesgo para esta neoplasia infantil, entre los que se encuentran:

- La aniridia que muestra la afectación del brazo corto del cromosoma 11 (11p13).
- Síndrome de Beckwith-Wiedeman (gigantismo, macroglosia, hernia umbilical, hiperplasia de riñones y páncreas, además puede haber diabetes) se produce por una alteración en la banda 15 del cromosoma 11 (11p15- segundo locus identificado como WT2).
- Síndrome de Denis Drash (seudohermafroditismo masculino, enfermedad glomerular y nefroblastoma).
- Síndrome de Pelman con herencia autonómica recesiva (gigantismo fetal, retraso mental, anomalías faciales, elevada mortalidad neonatal).
- Hemihipertrofia.
- Síndrome de WAGR: Criptorquidia, hipospadia, duplicidad del sistema col. Con la alteración genética 11p13.

CUADRO CLÍNICO

El tumor de Wilms o nefroblastoma es una de las neoplasias malignas de la infancia que conserva con buen estado general al paciente, a pesar de encontrarse una masa tumoral enorme en el abdomen. Más frecuente es que sea asintomático, en el 80 al 90 %. Puede presentar dolor abdominal en 1/5 al 1/3 de los niños. Fiebre inexplicable es signo de enfermedad avanzada. Puede presentarse, en ocasiones, anorexia, vómitos, toma del estado general. La hipertensión arterial está presente en el 50 % de los enfermos. Las fístulas arteriovenosas en el tumor pueden llevar a una insuficiencia cardíaca. El varicocele si es bilateral o más acentuado en el lado derecho, hay que descartar la posibilidad de un tumor de Wilms.

Clasificación por estadios clínicos

Estadio I. Tumor limitado al riñón, completamente resecable. No sobrepasa la cápsula renal. No toma ganglionar.

Estadio II. Tumor que se extiende por fuera de la cápsula renal, se extiende a la celda renal, toma ganglios del hilio renal o ganglios periaórticos (II N1). Toma de la grasa perirrenal completamente resecable. Puede haber invasión de los vasos del hilio.

Estadio III. Exéresis incompleta, no metástasis hematógena. Ruptura tumoral preoperatoria o perioperatoria. Metástasis peritoneales o a ganglios más allá que los periaórticos.

Estadio IV. Presencia de metástasis a distancia (pulmón, hígado, hueso, etc.).

Estadio V. Tumor de Wilms bilateral.

La masa tumoral es lisa, ovoide, no dolorosa, que ocupa un flanco, con contacto lumbar, de consistencia firme. Si es muy voluminosa puede producir circulación colateral, ascitis y edemas en miembros inferiores.

DIAGNÓSTICO

- Radiografía de abdomen simple AP y lateral.
- Radiografía de tórax AP y lateral. Se realiza para buscar nódulos metastásicos.
- Ultrasonido abdominal: Distinguir entre masa sólida y un quiste. Detectar pequeños tumores en el riñón contralateral. Detectar metástasis ganglionar, hepática, abdominal y en vena cava inferior, además de ascitis. El WTS recomienda realizar TAC de tórax para detectar metástasis no visibles en rayos X simple.
- La encuesta ósea no se hace de rutina ni tampoco el medulograma, porque no es común la siembra metastásica en estos sitios.
- Marcadores biológicos: Eritropoyetina, ácido hialurónico, hialuronidasa.
- Biopsia:
  - Percutánea- BAAF
  - Laparoscópica.
  - Abierta.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Hidronefrosis congénita.
- Riñón multiquístico.
- Nefroma mesoblástico.
- Quiste de mesenterio.
- Teratomas, sarcomas y carcinoma renal.
- Neuroblastoma.
- Linfoma no Hodgkin.
- Sarcoma de células claras.
- Tumor rabdoide.

TRATAMIENTO

El tratamiento de esta entidad es multidisciplinario, que puede comprender la combinación de:

Cirugía + radiaciones + quimioterapia.

Debe ser atendido por un personal especializado y en un centro hospitalario con personal entrenado en Oncopediatría.y con recursos óptimos.

La opción terapéutica depende de:

- Estadio clínico.
- Volumen tumoral.

Tratamiento por etapas

Etapas I y II. Se inicia con la cirugía, posteriormente puede continuarse con poliquimioterapia. La radioterapia solo se aplica en la etapa II con histología desfavorable. En la actualidad, hay autores que recomiendan solamente la cirugía en la etapa I sin poliquimioterapia y radioterapia independientemente del tipo histológico. La etapa II debe recibir quimioterapia posoperatoria y solo radioterapia en etapa II de histología desfavorable.

Etapas III y IV. Se inicia con poliquimioterapia preoperatoria, posteriormente se realiza la cirugía exerética del tumor residual y se continúa con poliquimioterapia y/o radioterapia.

Quimioterapia. Los citostáticos más frecuentes son vincristina, actinomicina D y adriamicina. La ifosfamida, ciclofosfamida, cisplatino y VP-16 también son utilizadas en situaciones especiales.

Puede ser preoperatoria y posoperatoria: Quimioterapia preoperatoria cuando el tumor es muy voluminoso, evaluado de gran riesgo quirúrgico por el cirujano, con presencia de trombos tumorales dentro de la cava y/o aurícula derecha (etapas II y III). Se administra por 4 a 5 semanas y posteriormente se evalúa al paciente para conocer la respuesta terapéutica y decidir la cirugía.

Quimioterapia posoperatoria. Régimen I: (VCM-CFM-ADM-VP-16): etapa IV.

Régimen EE-4 A: no-radioterapia (VCR-ACTD): estadios I y II.

Régimen DD-4 A + radioterapia (VCR-ACTD): etapa III con histología favorable y etapas II y III con anaplasia focal (desfavorable).

Radioterapia. Se emplea en todos los casos excepto el estadio I, independientemente de la histología y el estadio II con histología favorable; se aplica en dosis menores y fraccionadas para reducir los efectos secundarios de las radiaciones.

Situaciones particulares:

- Extensión del tumor dentro de la vena renal o de la vena cava: esto debe conocerse antes de la intervención quirúrgica mediante los estudios de imágenes realizados preoperatorios, además de haber recibido quimioterapia preoperatoria. La ecografía cardíaca ayuda enormemente para identificar trombos y el riesgo de embolia pulmonar.
- Si el tumor invade el confluente suprahepático-cava o la aurícula derecha, la cirugía debe realizarse en conjunto con el equipo de cirugía cardiovascular, para la realización de una cirugía extracorpórea, con campliaje del pedículo hepático y exclusión total de la cava, también es posible realizar tromborrectomía y cierre de la vena cava.

- En caso de tumores renales bilaterales (etapa V).

En estos casos, se debe ser lo más conservador posible, respetando la mayor parte de tejido sano. Juega un gran papel la QT preoperatoria hasta lograr la reducción tumoral máxima, con el objetivo que el cirujano deje al menos dos tercios de tejido renal sano, que asegure una función correcta del órgano. En estos casos, muchas veces es necesaria la arteriografía renal selectiva.

Cirugía. Incisión:
- Primero se evalúa el riñón opuesto y el hígado para determinar posible afección tumoral. Se separa con cuidado la inserción del colon y el mesenterio del tumor y se desplazan hacia la parte media.
- Se libera cuidadosamente el duodeno y el hígado en el lado derecho, y el ángulo esplénico del colon se moviliza en el izquierdo.
- Se eleva el bazo y el páncreas y se retraen hacia delante y hacia arriba en el lado izquierdo, para exponer todo el espacio retroperitoneal superior y el diafragma.
- Se identifican y dividen arteria y vena renales, lo cual permite controlar la hemorragia durante la resección y teóricamente también reduce el riesgo de metástasis hematógenas y linfáticas durante el procedimiento. Esto no siempre es factible y, en algunos casos, puede ser necesario movilizar el tumor para identificar claramente el pedículo vascular sin lesionar otras estructuras (por ejemplo, la arteria mesentérica superior).
- Liberación del tumor mediante disección, separándolo de la aorta y extirpando tejidos que contengan ganglios linfáticos en el hilio renal y en la región paraaórtica ipsolateral con miras a determinar la etapa del tumor. Se libera la fosa retrorrenal y cualquier adherencia con el diafragma puede requerir de exéresis en bloque con el tumor.
- En el lado derecho, la extensión directa del tumor hacia el hígado también amerita resección en bloque.
- Si el tumor es pequeño, localizado en el polo inferior, se puede dejar la glándula suprarrenal.
- Si afecta el polo superior del riñón debe resecarse.
- Si no se puede eliminar el tumor en una primera operación (casos raros), se obtiene una biopsia para determinar el tipo histológico (lo cual es inadecuado en una biopsia por punción) y se trata al paciente con 2 sesiones de quimioterapia para reducir el tamaño.

PRONÓSTICO

Depende de:
- Etapa de la enfermedad en el momento del diagnóstico (estadio clínico).
- Edad del paciente.
- Características histopatológicas del tumor (favorable o desfavorable).
- Presencia de metástasis.
- Tamaño del tumor.
- Estrategia en equipo.

La sobrevida libre de enfermedad activa (ILE) para todos los estadios es del 80 % a 3 años. La probabilidad de cura definitiva es elevada (90 %). Las recaídas ocurren principalmente en el primer año siguiente al diagnóstico y es casi nula en el segundo año.

Complicaciones específicas de la cirugía:
- Ruptura tumoral (se presenta en 1/3 de los casos).
- Hemorragia masiva.
- Complicaciones vasculares (invasión tumoral) en el 0,5 % de los casos.

Complicaciones no específicas:
- Oclusión por bridas posoperatorias.
- Tromboembolismos pulmonares.
- Sepsis de la herida quirúrgica.

Complicaciones principales de la radioterapia:
- Neutropenia, trombocitopenia, anemia.
- Radiodesmitis.
- Hematuria.
- Mucositis.
- Vómitos, diarreas.
- Constipación.
- Inanición.
- Neuropatía periférica.
- Neumonitis radiógena.
- Anomalías cardiovasculares/miocarditis radiógenas.
- Afectación función hepática (hepatotoxicidad radiógena).
- Nefritis radiógena.
- Segundos tumores óseos y de postas blandas a mediano y largo plazo.
- Cifoescoliosis.
- Deformidades costales.
- Talla corporal reducida.

Retinoblastoma

En 1926, fue aceptado oficialmente el término retinoblastoma para denominar el tumor maligno intraocular más frecuente en la niñez, aunque fue descrito hace ya más de 400 años. Este tumor se origina en la retina, la capa más profunda del ojo, ubicada en su parte posterior, que recibe las imágenes necesarias para la visión, y representa alrededor del 3 % de las neoplasias que se presentan en la población menor de 15 años.

Este tumor no tiene predilección por raza, sexo, ni por ojo derecho o izquierdo; en relación con la edad se

diagnostica con mayor frecuencia en niños pequeños, usualmente por debajo de los 2 años, el 95 % de los pacientes se diagnostica antes de los 5 años. En raras ocasiones, el tumor se presenta al nacer, en niños mayores de 7 años y en adultos, aunque puede ocurrir a cualquier edad.

Su incidencia anual reportada es entre 1/15 000 y 1/30 000 niños. En Cuba, la incidencia es de una tasa anual de 0,3/100 000 hab. menores de 15 años. Cada año se diagnostican alrededor de 7 nuevos casos (Anuario Estadístico del MINSAP, 2007). Investigaciones recientes muestran una tendencia al crecimiento de la incidencia de este tumor, en pacientes curados que arriban a la edad reproductiva y transmiten a su descendencia la herencia del retinoblastoma (RB).

La incidencia del RB no tiene igual distribución en todo el mundo, se ha demostrado que es más alta en los países poco desarrollados, donde además se presentan los pacientes con mayor frecuencia con enfermedad extraocular, a diferencia de los países industrializados donde el RB usualmente se diagnostica como una enfermedad localizada, con mayores posibilidades de curación. Esta variación en la incidencia puede ser debida a la exposición a diferentes infecciones o factores ambientales que causen mutaciones en el útero, se ha reportado un incremento en algunas poblaciones severamente afectadas por el HIV epidémico sugiriendo un posible rol de agentes infecciosos, así como también asociado a un bajo nivel educacional materno, falta de suplementación vitamínica, falta de cuidados prenatales y otras condiciones de pobreza durante el embarazo. Un factor epidemiológico que se debe considerar para el desarrollo del RB es la infección por papiloma viral humano porque en algunos estudios se ha demostrado la presencia de secuencias del virus en pacientes con RB, generalmente con el de tipo esporádico, lo que puede sugerir un mecanismo alternativo para el desarrollo en este tipo de RB.

GENÉTICA

El RB se produce a causa de la mutación de un gen supresor de tumores denominado RB1, se necesitan 2 mutaciones (cambios en un gen) para destruir este gen y causar el crecimiento descontrolado de las células. En 1971, basado en el análisis de la edad de presentación de los casos de RB bilateral (hereditario) y unilateral (no hereditario), Knudson propuso la hipótesis de los 2 hits o eventos genéticos para explicar la carcinogénesis del retinoblastoma. La enfermedad resulta de la pérdida o mutación de ambos alelos del gen del RB. Cuando el RB es hereditario (40 % de los casos), la primera mutación se hereda de uno de los padres, mientras que la segunda se produce durante el desarrollo de la retina (una mutación en línea germinal y otra en célula somática). Por otro lado, cuando el RB es esporádico (60 % de los casos), ambas mutaciones se producen durante el desarrollo de la retina y ambas mutaciones son en células somáticas, esporádico significa ¨que ocurre por azar¨. El RB es uno de los modelos prototipos que permiten explicar la causa genética del cáncer.

El locus del gen del RB se encuentra en el cromosoma 13, en la banda q14(13q14). El gen del RB fue el primer gen supresor o antioncogen de tumor identificado. La función supresiva de tumor del gen del RB fue confirmada en estudios que demostraron la pérdida de ambos alelos del gen en tejidos de especímenes portadores de esta malignidad. La inactivación de ambos alelos, por deleción o translocación, está involucrada en la formación del tumor. La inactivación mutacional del gen del RB es encontrada no solo en el RB, sino también en otros muchos cánceres tales como: osteosarcoma, carcinoma de células pequeñas de pulmón, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de mama.

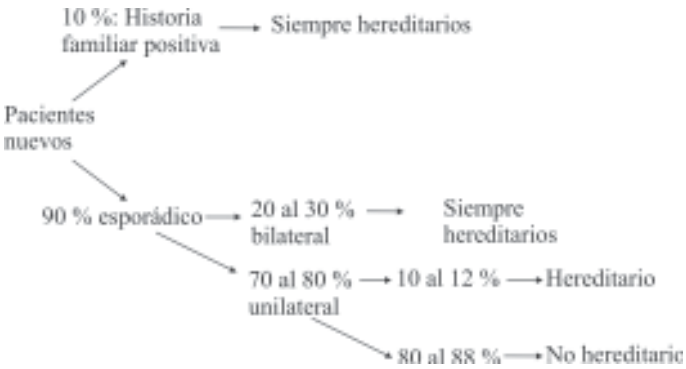
Del 5 al 10 % de los niños con RB presentan una deleción en este sitio, la cual ha sido observada en el cariotipo, en pacientes sin alteraciones citogenéticas se ha demostrado el reordenamiento genético 13q14 en las células tumorales. Estudios moleculares de ADN permiten la posibilidad de identificar el RB1 y de poder predecir la predisposición familiar.

En general, en la mayoría de los niños con RB hereditario, el tumor afecta los 2 ojos; en efecto, todos los casos en que ambos ojos se ven afectados se deberían considerar hereditarios. Aproximadamente el 90 % de los nuevos casos de RB son esporádicos y no existe historia familiar de dicha enfermedad.

Consejo genético. El RB es la única neoplasia en que la forma genética imparte una predisposición a desarrollar tumor. La asesoría genética puede ayudar a las familias a entender el riesgo que ofrece el RB, y es especialmente importante cuando más de un miembro de la familia ha tenido la enfermedad o si el RB se presenta de forma bilateral.

El RB puede ser de tipo no hereditario y de tipo hereditario, que muestra un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia casi completa (80 % a casi 100 %). Como se refirió antes, el gen de RB1 es un gen autosómico dominante, esto infiere que ambos sexos se ven afectados en igual medida y que en cada embarazo existe 50 % de posibilidades de que uno de los padres transmita el gen a sus hijos. Cuando el hijo hereda el gen, existe entre el 75 y el 90 % de posibilidades de que se produzca una segunda mutación, la cual da origen al RB. Por lo tanto, es posible que un niño que herede la mutación, no experimente la segunda

mutación y en consecuencia, nunca desarrolle el RB. De todas maneras, es probable que ese niño transmita el gen a sus descendientes, de manera que sus hijos pueden desarrollar la enfermedad. Si la historia familiar es positiva de enfermedad, el consejo genético es sencillo, la dificultad es en los casos esporádicos que constituyen la mayoría de los nuevos pacientes. El consejo genético debe formar parte integral de la terapia para pacientes con RB, ya sea unilateral o bilateral.



ANATOMÍA PATOLÓGICA

El RB es un tumor maligno de origen neuroectodérmico, que se origina en las células fotorreceptores de la retina.

Microscópicamente, la apariencia depende del grado de diferenciación. Un hallazgo altamente característico, pero no necesario para el diagnóstico, es la formación de rosetas de Flexner-Wintersteiner (patrón diferenciado) o compuesto por densos paquetes de células pequeñas, redondos con núcleos hipercromáticos, escaso citoplasma y numerosas mitosis (indiferenciadas) (Fig.129.3).

Puede ser un tumor único, solitario o presentarse en focos múltiples. Cuando se origina en las capas nucleares internas, crece hacia adelante e invade el vítreo: forma endofítica, la forma más común. Si se origina en la capa nuclear externa de la retina da lugar al tipo exofítico, que crece en el espacio subretinal y produce desprendimiento de retina.

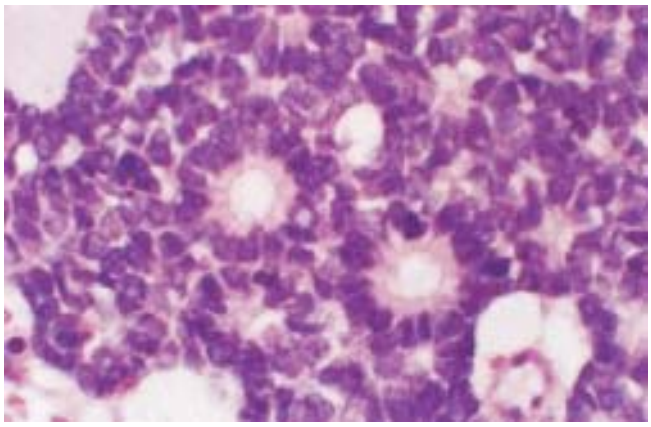


Fig. 129.3. Retinoblastoma diferenciado

La diseminación del RB ocurre por diversas vías, extensión directa a la coroide, la esclera y tejidos periorbitarios, puede extenderse a través del nervio óptico y ganar acceso al espacio subaracnoideo y cavidad intracraneal, por vía hematógena puede metastizar huesos, médula ósea y otros sitios, y a través del sistema linfático a los ganglios linfáticos regionales.

CUADRO CLÍNICO

El RB es por definición un tumor de niños pequeños y la edad de presentación se relaciona con la lateralidad.

Los pacientes con RB bilateral tienden a presentarse a edades tempranas, usualmente antes del año de edad, mientras que el RB unilateral se presenta, a menudo, en el segundo o tercer año de vida; la mitad de los casos diagnosticados durante el primer año de vida son bilaterales. El RB tiene un cuadro clínico clásico, desde el punto de vista semiológico, los signos y síntomas del tumor intracelular dependen del tamaño y posición.

En la mayoría de los pacientes, el signo de presentación más frecuente es la *leucocoria*, en uno o ambos ojos, que no es más que un reflejo blanquecino en la pupila (denominado reflejo de ojo de gato) descubierto generalmente por la madre y que no es más que la expresión clínica de la visualización del tumor a través del cristalino, que ya suele alcanzar gran volumen. El *estrabismo* es el segundo signo de presentación más común y usualmente se relaciona con toma de la mácula, causando pérdida de la visión central, por lo que se recomienda una evaluación exhaustiva en pacientes pequeños con estrabismo. Otros signos de presentación ocasional son la *inflamación orbital y enrojecimiento ocular, hifema, pupila fija, heterocoromía del iris, proptósis en estadios avanzados, dolor solo cuando existe glaucoma secundario o inflamación importante, escasa visión o cambios en la visión.*

La enfermedad bilateral es generalmente multifocal con tumores diversos en cada ojo. Cuando el tumor se diagnostica en estadio avanzado se hace difícil distinguir el sangramiento del origen multifocal y no es posible determinar el número exacto de tumores. Los niños con historia familiar positiva de RB deben ser examinados al nacer y a intervalos regulares durante el período de crecimiento por el riesgo conocido de aparición de RB.

DIAGNÓSTICO

Lo más común es que padres de niños con RB noten una anormalidad en uno o ambos ojos y rápidamente acudan al facultativo para su evaluación. El diagnóstico se establece clínicamente por examen oftalmoscópico, realizado por un especialista de experiencia, la dilatación pupilar bajo anestesia general, es esencial para evaluar la retina completa en ambos ojos, así como la extensión de la enfermedad. La imagen oftalmoscópica típica muestra una masa tumoral con vasos de neoformación, en ocasiones múltiple, y

acompañada de zonas calcificadas, microhemorragias y papiledema, aunque la presencia de desprendimiento de retina o hemorragia del vítreo puede hacer, en ocasiones, dificultoso el examen. Menos frecuentemente el RB puede adoptar un patrón infiltrativo, sin masa obvia; este patrón aparece más a menudo en niños mayores.

Debe hacerse un examen físico cuidadoso que incluya la palpación de los tejidos orbitarios, de los ganglios preauriculares y cervicales para descartar metástasis del tumor primario.

Además de la historia clínica completa y el examen físico, dentro de los procedimientos que ayudan al diagnóstico del RB se incluyen:

US bidimensional, de particular valor ocular, para demostrar la presencia de masas en el segmento posterior o no, sobre todo en pacientes con desprendimiento de retina o hemorragia.

- TAC de órbita y cráneo, valiosa para detectar calcificaciones y tumores intracraneales asociados al RB (Fig. 129.4).
- Resonancia magnética nuclear.

Estos estudios imagenológicos son particularmente importantes para evaluar extensión extraocular del RB, así como diferenciar el RB de otras patologías oculares.

La biopsia con aguja fina raramente se indica, la punción del ojo puede causar sangramiento e invasión orbital con la consiguiente diseminación.

La evaluación para descartar la presencia de metástasis es necesaria en un grupo de pacientes, sobre todo cuando se sospecha enfermedad extraocular. La enfermedad metastásica se manifiesta en aproximadamente del 10 al 15 % de los pacientes, y usualmente ocurre en asociación con diferentes hallazgos histológicos intraoculares como invasión coroidal y esclera, toma del iris, cuerpo ocular y nervio óptico; en estos casos, son necesarios procedimientos adicionales como: punción lumbar con estudios del líquido cefalorraquídeo, medulograma y biopsia, gammagrama óseo. La determinación de la deshidrogenasa láctica, LDH, en el humor acuoso, ha resultado positiva con valores elevados en más del 90 % de los ojos con RB.

La confirmación histológica se realiza a través del análisis de los ojos enucleados por un patólogo de experiencia. Cuando se realiza enucleación se debe tomar aproximadamente 10 mm del nervio óptico, porción que se analizará en toda su extensión, buscando células tumorales.

Se ha reportado otra forma de RB, denominado RB trilateral, que se refiere a la asociación de RB bilateral con un tumor intracraneal, generalmente tumor de estirpe neuroectodérmica primitiva, como el pinealoblastoma, aunque del 20 al 25 % de los casos reportados son tumores supraselares o paraselares. Esta asociación puede ocurrir en el 3 al 9 % de los pacientes con formas genéticas del RB y aparece más comúnmente en casos familiares; en muchos casos, ellos recuerdan el RB indiferenciado con formación frecuente de rosetas de Homer-Wright. La edad media de diagnóstico del RB trilateral es de 23 a 48 meses y el intervalo entre el diagnóstico de RB bilateral y el de tumor intracraneal es usualmente más de 20 meses; del 15 al 20 % de los casos el tumor intracraneal puede preceder al diagnóstico de RB. El pronóstico en estos casos es casi uniformemente fatal. En años recientes, con el uso de tratamientos de quimiorreducción para pacientes con RB bilateral, la incidencia de RB trilateral ha disminuido dramáticamente. Por lo que el seguimiento de pacientes con RB bilateral a través de estudios imagenológicos se impone.

El diagnóstico diferencial incluye: toxocariasis y toxoplasmosis ocular, catarata congénita, persistencia del vítreo primario, fibroplasia retrolental, angiomatosis de la retina, coloboma de la retina, enfermedad del gato. De ahí la importancia de un examen ocular adecuado por facultativos con experiencia en su diagnóstico. Cuando existen antecedentes familiares positivos de RB debe mantenerse un seguimiento estrecho de la descendencia, por el riesgo ya conocido de desarrollar la enfermedad. El diagnóstico precoz, así como una buena evaluación por personal especializado, y estudios que puedan determinar la extensión de la enfermedad para iniciar un tratamiento adecuado de forma rápida, influyen de forma determinante en el pronóstico y calidad de vida de los pacientes.



Fig. 129.4. TAC de cráneo que muestra retinoblastoma del ojo izquierdo sin toma del nervio óptico.

Clasificación en estadios clínicos

El estadiamiento del RB ha sido un área de múltiples debates entre oftalmólogos y oncólogos. El Esquema de Clasificación de Reese-Ellsworth desarrollado por *Algernon Reese y Robert Ellsworth*, en 1960, ha sido por muchos años el sistema de clasificación más comúnmente usado para describir la enfermedad intraocular. Se divide en 5 grupos basados en tamaño, localización, número de lesiones y presencia de sangramiento vítreo. En los pacientes con RB bilateral, cada ojo debe ser evaluado por separado y estudiado individualmente.

Clasificación de Reese - Ellsworth

Grupo I: Muy favorable:
- A. Tumor solitario, pequeño, cuyo tamaño es inferior a 4 diámetros discales, ubicados en el ecuador o detrás de él.
- B. Múltiples tumores, de iguales características.

Grupo II: Favorable:
- A. Tumor solitario, cuyo tamaño oscila entre 4 y 10 diá metros discales, ubicados en el ecuador o detrás de él.
- B. Tumores múltiples, de iguales características.

Grupo III: Dudoso:
- A. Lesión anterior frente al ecuador.
- B. Tumores solitarios cuyo tamaño supera los 10 diámetros discales.

Grupo IV: Desfavorable:
- A. Tumores múltiples, cuyo tamaño supera los 10 diámetros discales en algunos o en todos los casos.
- B. Toda lesión que se extienda más allá de la parte posterior del ojo, ora serrata.

Grupo V: Muy desfavorable:
- A. Tumores masivos, muy grandes, que abarcan más de la mitad de la retina.
- B. Sangramiento vítreo, diseminación a otras partes del cuerpo
  - 1 diámetro discal: 1,5 mm.
  - El ecuador es una línea imaginaria que divide el ojo en 2 partes iguales.

Nuevos sistemas de estadiamiento han ido desarrollándose, teniendo en cuenta otros aspectos, pero esta clasificación es la más utilizada. Sin embargo, para el propósito de evaluar los protocolos de tratamiento es importante tener en cuenta diversos factores como: tumor intraocular o extraocular, afectación del nervio óptico, extensión orbital o metástasis a distancia. La enfermedad extraocular avanzada del RB tiene una relación estrecha con las condiciones socioeconómicas, que resultan en un retardo del diagnóstico y, por tanto, del tratamiento.

PRONÓSTICO

Como sucede con cualquier tipo de neoplasia maligna, el pronóstico y supervivencia a largo plazo puede variar considerablemente según cada niño; cada paciente es único y, por lo tanto, el tratamiento y el pronóstico es individual. El diagnóstico precoz, la atención médica inmediata, un seguimiento continuo y una terapia agresiva, contribuyen a un mejor pronóstico.

El pronóstico depende de diversos factores:
- Estadio de la enfermedad: intraocular o extraocular al diagnóstico.
- Tamaño y ubicación del tumor.
- Invasión coroidal.
- Presencia o ausencia de metástasis.
- Respuesta del tumor al tratamiento.
- Edad y estado de salud del niño.

Existen hallazgos que empeoran el pronóstico como: más de dos terceras partes del globo ocular afectado por tumor, tumor ubicado en segmento anterior, tumor que afecta cuerpo ciliar, neovascularización del iris, glaucoma, hemorragia, necrosis del tumor con celulitis orbital aséptica.

Cuando la enfermedad está limitada al diagnóstico, al globo ocular existe una alta probabilidad de cura y generalmente más del 90 % de los niños son potencialmente curables con los tratamientos actuales.

TRATAMIENTO

El tratamiento del RB tiene 3 objetivos fundamentales:
- Erradicar la enfermedad.
- Preservar la mayor visión posible.
- Disminuir el riesgo de secuelas a largo plazo.

Existen factores que necesitan ser individualizados, como por ejemplo, si la enfermedad es unilateral o bilateral, potencial existente para la visión, si la enfermedad es intraocular o extraocular al diagnóstico, los que hay que tener en cuenta para tomar la mejor decisión terapéutica. El tratamiento debe ser planificado por un equipo multidisciplinario compuesto por facultativos con experiencia en el cuidado de tumores oculares en el niño y se basa en 3 pilares: cirugía, radioterapia y quimioterapia.

Cirugía. El tratamiento quirúrgico tiene sus indicaciones bien establecidas. Existen diferentes modalidades desde el punto de vista quirúrgico que se pueden utilizar para el RB: enucleación, crioterapia, fotocoagulación, termoterapia transpupilar.

Enucleación: La primera fue publicada en 1809 como un suceso en el tratamiento del RB intraocular y continúa siendo parte de él, sobre todo en pacientes con enfermedad intraocular avanzada.

Indicaciones:

- No potencial útil para la visión por enfermedad avanzada.
- Glaucoma neovascular por invasión del tumor.
- Falla en el control del tumor por tratamientos conservadores.
- Pacientes con tumores grandes activos en ojos sin visión.

Debe ser realizada por oftalmólogos de experiencia, el ojo debe ser extraído intacto, evitando el sangramiento de la neoplasia dentro de la órbita, sin perforación del globo ocular. Para un estadiamiento óptimo, una sección larga del nervio óptico (10 a 15 mm) es necesario que sea tomado con el globo ocular. En muchos centros, durante el mismo proceder, se realiza el implante ocular, en otros se realiza posteriormente.

Exenteración orbital: Es raramente indicada, solo para pacientes con enfermedad orbital, aunque con los tratamientos actuales de quimioterapia (QT), cirugía, radioterapia, puede lograrse un buen control del tumor y evitar la necesidad de cirugía mutilante.

Crioterapia: Fue introducida por primera vez en 1967, por *Lincoff* en un reporte de RB periférico pequeño. El tejido del tumor es congelado rápidamente (menos de 90°/min) resultando en formación de cristales intracelulares con desnaturalización de las proteínas, cambia el pH, y finalmente ruptura de la membrana celular, también provoca muerte celular por destrucción de la circulación durante la congelación. Se usa en:

- Tumores pequeños primarios, ecuatoriales y periféricos, de menos de 3,5 mm de diámetro y menos de 2 mm de grosor o recurrentes, en la parte anterior de la retina, de menos de 3 a 4 mm que el diámetro discal, no localizados en la base del vítreo.
- Tumores recurrentes pequeños después de la radioterapia.

Es aplicada directamente en la conjuntiva o esclera, a través de una pequeña incisión en la conjuntiva, bajo anestesia general. Las lesiones son generalmente tratadas por sesiones, por un tiempo de 3 a 4 min. Es un método focal efectivo en la terapia del RB.

Fotocoagulación: indicaciones:

- Tumores primarios o recurrentes, pequeños en la parte posterior de la retina (de tamaño menor a 4,5 mm de diámetro y 2,5 mm de grosor).
- Neovascularización retinal debido a la retinopatía por radiación.

Este tratamiento es directamente limitado al tumor y coagula toda la sangre que nutre al tumor. En ocasiones se requiere de varias sesiones de tratamiento.

Termoterapia transpupilar: fue utilizado como tratamiento para el RB por primera vez por *Lagendijk* en 1982. Consiste en la aplicación de láser a una temperatura más baja que la usada para la fotocoagulación clásica (45 a 50°), lo que produce apoptosis directa de las células tumorales. Sus indicaciones no están bien establecidas.

Se ha usado en RB ubicados dentro de la retina y espacio subretinal y con menos de 1 mm, no en tumores grandes ni en presencia de sangramiento vítreo.

El uso de tratamientos focales suele ser efectivo asociado a la quimioterapia y ambas modalidades de tratamiento parecen tener un efecto sinérgico. El rango de control que se ha reportado es del 70 al 80 %.

Radioterapia. El RB es un tumor muy radiosensible. El objetivo de la radioterapia (RT) en el RB es precisamente el control local de la enfermedad con conservación de la visión, en combinación con los tratamientos focales puede lograr un excelente control del tumor. Los pacientes tratados con RT tienen un riesgo incrementado de desarrollar en supervivientes de RB germinal segundas neoplasias o tumores malignos, y este hecho se incrementa con la edad. Además, la irradiación de la órbita durante el período de rápido crecimiento resulta en un mayor decrecimiento del volumen orbital con deformidades faciales como consecuencia. Estas consideraciones tienen como resultado el desarrollo de nuevos métodos conservadores tratando de retardar la RT.

Puede ser considerada como una opción primaria de tratamiento en niños con:

- Pequeños tumores localizados dentro de la mácula.
- Como otra opción de tratamiento para tumores multifocales, en los cuales la terapia focal ha sido inefectiva.
- Enfermedad bilateral intraocular avanzada, cuando la terapia focal ha fallado.
- Enfermedad extraocular avanzada o metastásica, como tratamiento paliativo.

La dosis que se recomienda es de 4 000 a 4 500 cgy, administrada en fracciones de 180 a 200 cgy diarias, 5 veces por semana .

Pueden usarse diversas técnicas como:

- Radioterapia externa.
- Braquiterapia episcleral (técnica de placa radioactiva), indicada en tumores clasificados en estadio 4 o menos, y tumores que tengan un tamaño entre 4 y 10 diámetros discales. No en tumores grandes que involucren la mácula, esta técnica minimiza el exceso de radiación. Han sido reportados rangos de control entre 85 y 90 %.

Quimioterapia. La administración de quimioterapia (QT) se inició con Kupfer en 1950. Indicada en pacientes con:

- Enfermedad extraocular.
- Enfermedad intraocular con hallazgos de alto riesgo histológico.
- Enfermedad bilateral en combinación con terapia focal agresiva.

Algunos autores plantean que la quimiorreducción previene la aparición de tumores intracraneales, sobre todo pinealoblastomas, cáncer que puede aparecer en pacientes con RB bilateral.

La administración de QT puede ser sistémica o local, administrada en el espacio intraocular del ojo afectado.

Los agentes citotóxicos con los cuales se han obtenido mejores resultados en el RB son: vincristina, componentes del platino, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, ifosfamida, los cuales se utilizan combinados en diferentes esquemas y por ciclos, con determinada frecuencia según el esquema seleccionado.

En el espacio intraocular se han obtenido resultados con la administración de carboplatino, aunque este método aún no está bien establecido.

La selección del tratamiento adecuado dependerá de los factores anteriormente señalados y deberá iniciarse lo antes posible una vez confirmado el diagnóstico y de realizar el estadiaje de la enfermedad, para decidir la mejor opción terapéutica.

Efectos a largo plazo. Los pacientes con RB con mutaciones en la línea de células germinales del gen RB1 tienen un riesgo incrementado de desarrollar segundas neoplasias a largo plazo, sobre todo cuando recibieron radiaciones como parte del tratamiento, este riesgo se incrementa con la edad y puede llegar hasta 60 % después de los 40 ó 50 años, así también este riesgo se correlaciona con el tiempo en que se recibió la radiación (mayor riesgo antes del año de edad). Del 60 al 70 % de estas segundas neoplasias ocurren en cabeza y cuello.

Se han reportado como tumores más frecuentes: osteosarcomas, sarcomas de partes blandas, melanomas. Los pacientes sobrevivientes de RB deben ser evaluados de forma sistemática para realizar un diagnóstico precoz en caso de presentarse algún nuevo evento neoplásico.

A causa de que el crecimiento orbital está aún en progreso en el momento de aparición del RB, los niños tratados por este motivo1 (tratamiento quirúrgico, como la enucleación, o RT), tienen un riesgo de alteraciones desde el punto de vista funcional y estético significativas en los huesos orbitales, estas secuelas son más evidentes en la adolescencia, cuando el crecimiento se completa, por lo que la estrategia terapéutica debe estar encaminada a retardar, siempre que sea posible, la RT. Estas secuelas óseas faciales pueden ser tributarias de cirugía reconstructiva.

Las cataratas son efectos colaterales de la RT que pueden ser eliminadas con tratamiento quirúrgico y conservar así una visión útil. Los niños con dificultad en la visión como secuela de la enfermedad o el tratamiento, requieren de escuelas especiales para su rehabilitación social, la cual debe iniciarse precozmente para evitar retardo en el neurodesarrollo.

El RB es una enfermedad maligna, que requiere de un diagnóstico precoz y un pronto tratamiento para aumentar las posibilidades de conservar la visión y preservar la vida del paciente. Con la evolución de los tratamientos actuales se ha reportado un aumento de la supervivencia desde 5 % en 1969 a 81 % en 1971, y en los últimos años con las nuevas modalidades terapéuticas, las posibilidades de evolución favorable han alcanzado hasta 90 % en países desarrollados y en el nuestro también.

TUMORES HEPÁTICOS MALIGNOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Los tumores hepáticos malignos en niños y adolescentes representan una causa poco frecuente de cáncer pediátrico. El hepatoblastoma es el tumor maligno del hígado más frecuente en el lactante y el niño pequeño, mientras que el hepatocarcinoma lo es en la adolescencia. Otros tumores malignos de esta localización incluyen el tumor rabdoide, el tumor de senos endodérmicos, los sarcomas embrionarios indiferenciados, el leiomiosarcoma y el angiosarcoma, entre otros, cuya incidencia es muy baja.

Su baja incidencia influye en que los resultados de su tratamiento hayan estado marcados por los pobres éxitos alcanzados en su control, en comparación con otros tumores malignos de la infancia. Los últimos 15 años han sido testigo de los esfuerzos de diferentes grupos de trabajo que se han dedicado al estudio de estas enfermedades en el mundo. Los beneficios alcanzados por ellos han logrado, en primer término, elaborar estrategias de tratamiento eficaces, así como caracterizar estos tumores desde el punto de vista biológico y genético. No obstante, a medida que se profundiza en su estudio, emergen nuevas interrogantes y desafíos que son la base de las actuales investigaciones.

Hepatoblastoma

Constituye el tumor hepático maligno más frecuente en los niños pequeños. En Cuba, se diagnosticaron 5 casos en 2004, para una tasa de 0,2/100 000 hab.

CAUSA

Su causa es desconocida. Una proporción ocurre en asociación con diferentes síndromes genéticos, lo cual tiene una importancia epidemiológica. El síndrome de Beckwith-Wiedemann significa un riesgo de desarrollar este tumor incluso mayor que para los otros tumores embrionarios, incluyendo el tumor de Wilms. Otras condiciones asociadas son la poliposis familiar adenomatosa, el síndrome de Li Fraumeni, la hemihipertrofia y las

mutaciones del gen p53. Alteraciones genéticas recurrentes de los cromosomas 2, 20, 1 y 8 han sido reportadas, en especial trisomías del cromosoma 2 y 20. Recientes estudios han demostrado una alta prevalencia de mutaciones de la betacatenin, lo cual arroja nueva luz en la biología de este tumor. Especial atención se presta a los reportes de asociación entre el muy bajo peso al nacer y el riesgo de desarrollar hepatoblastoma.

CUADRO CLÍNICO Y ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO

La mayoría de estos tumores se presenta como una masa abdominal asintomática, en ocasiones descubierta inicialmente por los padres. La presencia de dolor abdominal, pérdida de peso, anorexia, náuseas, vómitos, se podrá constatar, aunque no siempre estarán presentes. La ictericia es un hallazgo raro. Se ha reportado hipertensión arterial en algunos casos, secundaria a hepatoblastomas mixtos secretores de renina. Una vez establecida la sospecha diagnóstica, los estudios de imágenes constituirán el elemento crucial para la confirmación del origen de la masa tumoral y para la elaboración de la estrategia de tratamiento. El ultrasonido es muy útil en la detección inicial y el incremento de la ecogenicidad aumentará la sospecha de tumoración maligna. Cuando este estudio se acompaña del examen de la vascularidad mediante el Doppler, sus resultados ofrecen mayor seguridad. La tomografia computarizada espiral contrastada incluyendo angiorreconstrucción de los vasos hepáticos y/o la resonancia magnética nuclear con gadolinium son necesarios para definir la extensión de la enfermedad. De igual forma, y teniendo en cuenta la preferencia de este tumor por metastatizar pulmones, la tomografia computarizada permitirá establecer con certeza la presencia de esta metástasis o no. Otros sitios de posible diseminación, aunque rara, es el cerebro y los huesos. La invasión de la médula ósea es extremadamente rara y los estudios de extensión actuales no requieren su investigación. La determinación del valor de la alfafetoproteína en suero, constituye el estudio de laboratorio esencial en estos tumores, ya que se encuentra elevada en el 90 % de los hepatoblastomas, aunque también puede encontrarse elevada en algunos casos de hemangioendotelioma y hamartomas, así como en hepatocarcinomas. En el momento del diagnóstico podrá encontrarse anemia ligera o moderada, así como trombocitosis. Los valores de las enzimas hepáticas y la bilirrubina, generalmente serán normales o estarán ligeramente elevadas. Se puede observar la presencia de cifras por encima de lo normal de betagonadotropina coriónica, que puede resultar en manifestaciones clínicas de pubertad precoz (Fig. 129.5).

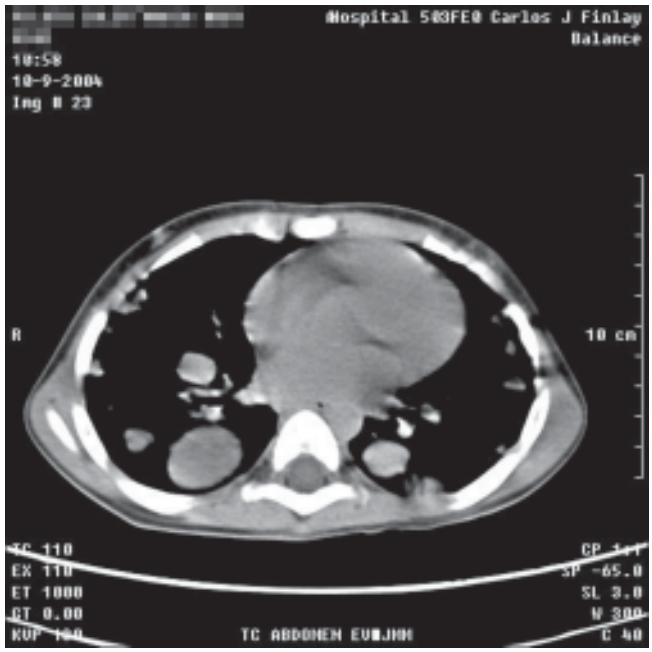


Fig. 129.5. TAC que muestra metástasis pulmonares bilaterales de un hepatoblastoma.

El diagnóstico está basado en el estudio histológico y la subsiguiente clasificación en las diferentes variedades, independientemente de los niveles de alfafetoproteína, la edad del paciente y la sospecha imagenológica.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

El hepatoblastoma es un tumor embrionario que contiene parénquima epitelial y/o componente mesenquimal. Sobre la base de su componente epitelial, existen 4 variedades histológicas mayores y 2 subtipos mixtos, definidos por la presencia o ausencia de material teratoide. Los subtipos epiteliales con frecuencia son mixtos, pero cada uno es capaz de originar tumor.

Subtipos de morfología epitelial

- Fetal: las células son más pequeñas que los hepatocitos del hígado adyacente, tienen un índice núcleo citoplasmático bajo, mínimo pleomorfismo nuclear, nucleolos pequeños y mitosis infrecuentes. Las células fetales pueden formar cordones delgados, los cuales, a menudo, contienen canalículos y sinusoides o disponerse en forma de mosaico. Las células fetales pueden contener abundantes lípidos y glucógenos o tener granulaciones eosinófilos. El término de histología fetal pura ha sido propuesto para el caso en que el 100 % del tumor esté compuesto por células epiteliales. Pueden estar presentes vasos semejando la vena central, pero no los conductos biliares.
- Embrionario: las células tumorales tienen una relación núcleo-citoplasma alta, con escaso citoplasma basófilo, en contraste con el citoplasma de la

variedad fetal. El núcleo tiene una cromatina indefinida, con nucleolo prominente. Las mitosis son frecuentes. Las células embrionarias se agrupan en trabéculas de diferentes grosores, y pierden, a veces, la cohesión celular y la arquitectura epitelial típica. Pueden formar acinos, túbulos o pseudorosetas, semejando la formación embrionaria (6ta. semana de gestación) de los primitivos ductos biliares.

- Macrotrabecular: es un término para indicar la disposición repetitiva en cordones o planos de las células embrionario/fetales. Las células tumorales pueden ser de mayor tamaño que las normales y semejarse a las del hepatocarcinoma.
- Hepatoblastoma de células pequeñas indiferenciadas: designado previamente como anaplásico. Consiste en planos de células con poca adhesión, muy similares entre sí, de citoplasma escaso y alto índice mitótico. Las células son típicamente redondas u ovaladas, pero en algunos sectores pueden ser ahusadas. Células pequeñas de pobre diferenciación pueden observarse como componentes minoritarios en otros subtipos de hepatoblastomas (anaplasia focal).

Subtipos de morfología epitelial mixta y mesenquimal

- Patrón mixto sin hallazgos teratoides: Se caracteriza por la combinación de elementos fetales o embrionarios con componentes mesenquimáticos inmaduros. Una presentación frecuente de este tipo es el material de tipo osteoide.
- Patrón mixto con hallazgos teratoides: Se caracteriza por presentar, además de sus componentes epiteliales y mesenquimáticos inmaduros, variadas combinaciones de tejidos heterólogos como cartílago, músculo esquelético, epitelio escamoso del tipo intestinal y células productoras de melanina.

Hepatoblastoma no especificado

- Esta categoría incluye los raros hepatoblastomas cuyas características no pueden ser enmarcadas dentro de los subtipos estándar. También aquellos en que la muestra de tejido no es óptima y no permite su clasificación en subtipos.

ESTADIAMIENTO

La Sociedad Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP) ha desarrollado un sistema de estadiamiento basado en el número de segmentos hepáticos afectados, así como de la presencia de metástasis pretratamiento. Este sistema ha sido validado por su correlación con la resecabilidad y la sobrevida, y es conocido por sus siglas en inglés PRETEXT (pretreatment tumour extention) siendo utilizado por los diferentes estudios desarrollados por SIOP Epitelial Liver (SIOPEL), actualmente en su 4 versión para el tratamiento de los hepatoblastomas y que basan su estrategia en el uso de quimioterapia preoperatoria.

PRETEXT: Categorías de acuerdo con las secciones hepáticas comprometidas
Pretext I: 3 secciones adyacentes libres, 1 sección comprometida.
Pretext II: 2 secciones adyacentes libres, 2 secciones comprometidas.
Pretext III: 2 secciones no adyacentes o solo 1 sección libre, quedando 3 secciones comprometidas en el último caso.
Pretext IV: Sin secciones libres, todas las secciones se encuentran comprometidas (Fig. 129.6).

De igual forma se tiene en cuenta la extensión extrahepática:

V: Indica la extensión en la vena cava inferior o de alguna de las 3 venas hepáticas.
V1: Afectación de 1 vena hepática.
V2: Afectación de 2 venas hepáticas.
V3: Afectación de 3 venas hepáticas y/o de la vena cava.
P: Indica la extensión en la vena porta y sus ramas derecha o izquierda.
P1: Afectación de una sola rama.
P2: Afectación de ambas ramas o del tronco principal.
E: Enfermedad extrahepática abdominal: incluye afectación de ganglios linfáticos en el ligamento hepatoduodenal.
M: Presencia de metástasis a distancia.

Dos grupos de riesgos han sido definidos con vista al tratamiento: riesgo estándar y alto riesgo.
El grupo de alto riesgo está definido por:

- PRETEXT IV.
- Evidencia de enfermedad extrahepática con independencia del PRETEXT.
- Metástasis.
- Valores de alfafetoproteínas por debajo de 100 ng/ml al diagnóstico.
- Ruptura tumoral al diagnóstico.

TRATAMIENTO

La estrategia de tratamiento consiste en la administración de quimioterapia preoperatoria, con el objetivo de reducir la tumoración de manera que se pueda lograr la resección total de la masa tumoral.

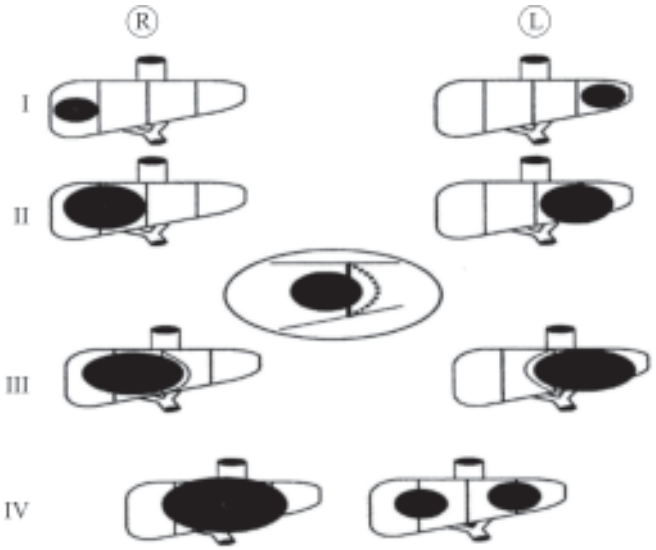


Fig. 129.6. Clasificación PRETEXT.

La utilización de cisplatino significó un incremento de la sobrevida del 25 al 70 %, por lo que este medicamento se convirtió en la piedra angular del tratamiento de esta enfermedad. Su asociación con doxorrubicina demostró ser beneficiosa. En la actualidad, se busca la optimización de las dosis y las pautas de administración con vista a reducir su toxicidad. Esta estrategia incluye, además, la introducción del carboplatino.

El protocolo SIOPEL 3 para hepatoblastomas de riesgo estándar es un protocolo randomizado, que incluye la utilización de cisplatino y doxorrubicina en comparación con otro con cisplatino solo. Ambos se utilizan en ciclos quincenales preoperatorios y posoperatorios.

El protocolo SIOPEL 4 para hepatoblastomas de alto riesgo se basa en los resultados obtenidos, tanto en las anteriores versiones de SIOPEL como en el protocolo INT-0098 de Estados Unidos, y que utiliza el cisplatino y doxorrubicina en diferentes bloques prequirúrgicos, así como bloques compuestos por carboplatino y doxorrubicina, principalmente como tratamiento posquirúrgico, pero también con vista o para incrementar el índice de resecabilidad logrado inicialmente por cisplatino y doxorrubicina .

Estudios alemanes han demostrado efectividad de otros medicamentos como el etopósido en asociación con doxorrubicina y con cisplatino. Otros estudios asociando diferentes medicamentos con cisplatino y doxorrubicina, los 2 medicamentos de mayor eficacia en el tratamiento del hepatoblastoma solo han demostrado un incremento de la toxicidad.

En el caso de los tumores resistentes o en recaída se estudia actualmente la efectividad del irinotecan. La administración de dosis elevadas de ciclofosfamida es recomendada como alternativa terapéutica en estos casos.

La remoción total del tumor es el objetivo final del tratamiento y constituye el factor pronóstico más importante. Es recomendable obtener secciones por congelación de los márgenes de resección para asegurar la completa eliminación del tumor. Cuando se detecten residuos microscópicos, y siempre que sea técnicamente razonable la reintervención, con vista a obtener una resección extra del hígado, es recomendable. En los casos en que el tumor sea irresecable, aún después de la quimioterapia, la opción es el transplante hepático. El diagnóstico de irresecabilidad puede ser hecho mediante laparotomía exploradora, pero con técnicas apropiadas de imágenes; un radiólogo con experiencia puede llegar a esta conclusión de manera segura. El transplante hepático es la opción apropiada en estos casos. La presencia inicial de metástasis pulmonares u otras a distancia no invalida el uso del transplante. La experiencia indica su alta sensibilidad a la quimioterapia y la factibilidad de la resección quirúrgica de las lesiones remanentes. Las contraindicaciones para el transplante en estos casos serían la persistencia de lesiones extrahepáticas no susceptibles de resección quirúrgica y la progresión de la enfermedad o la pobre respuesta al tratamiento con quimioterapia. La realización del transplante no debe superar las 4 semanas después de la última quimioterapia y cuando exista dificultad para cumplir este límite, la práctica de quimioembolización de la arteria hepática debe ser considerada. En muchos casos, esta técnica puede lograr una significativa reducción de la talla del tumor y una necrosis importante aún en tumores con escasa respuesta anterior a la quimioterapia, así como la formación de calcificaciones y de cápsulas fibrosas rodeando al tumor, que facilitarán la posterior resección, particularmente en la vecindad de los vasos.

Carcinoma hepatocelular

Es el tumor hepático maligno más frecuente en la adolescencia.

CAUSA

Su causa es desconocida. Los niños con tirosinemia tipo 1, así como con enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo 1, tienen una mayor incidencia de este tumor. La infección por virus de la hepatitis B es, sin embargo, la causa más frecuentemente asociada, principalmente en áreas endémicas, en donde, en ocasiones, el 100 % de los pacientes presentan antígeno positivo. No obstante, otros reportes informan más del 50 % de pacientes sin enfermedad hepática subyacente, en contraste con la situación de esta misma enfermedad en el adulto, donde entre el 70 y el 90 % de los pacientes están relacionados con cirrosis. Algunos hallazgos

moleculares apoyan la existencia de diferencias entre el carcinoma hepatocelular del adulto y el niño. Entre ellas, la mutación del gen c met, solo hallada en los niños, así como también la mayor frecuencia de pérdida de heterozigosidad en 13q.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Histológicamente no difiere del carcinoma del adulto. Los 2 subtipos histológicos más comunes son: el patrón trabecular clásico y la variante fibrolamelar. Recientemente, una variedad transcisional entre el hepatoblastoma y el hepatocarcinoma ha sido descrita por algunos autores en niños.

CUADRO CLÍNICO Y ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico es similar al de otros tumores hepáticos. La presencia de una masa abdominal, la distensión abdominal, la anorexia y la pérdida de peso son las más comunes. La ictericia es más frecuente que en el hepatoblastoma.

La sistemática diagnóstica es similar a la del hepatoblastoma. Especial importancia al estudio de la infección por hepatitis viral .El diagnóstico definitivo es histológico.

ESTADIAMIENTO

Se utilizará el sistema PRETEXT expuesto anteriormente para el hepatoblastoma y es el que oficialmente se utiliza para decisiones de tratamiento por SIOPEL. En el caso de este tumor, el sistema TNM de la AJCC en su 6 versión es también utilizado. De igual forma, el sistema RECIST para evaluar la respuesta en tumores sólidos está comenzando a ser utilizado en los últimos ensayos clínicos en conjunto con el PRETEXT con vista principalmente a comparar ambos.

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento es lograr la remoción quirúrgica completa del tumor, precedido por tratamiento preoperatorio con quimioterapia y antiangiogénicos en los casos irresecables.

En líneas generales el tratamiento propuesto por SIOPEL para estos pacientes es el siguiente:

- Cirugía primaria si el tumor es resecable al diagnóstico.
- Tratamiento con quimioterapia y antiangiogénicos para tumores irresecables al diagnóstico o con extensión extrahepática o metástasis (cisplatino, doxorrubicina y talidomida).
- En algunos pacientes quimioembolización o quimioterapia adicional.
- Resección quirúrgica de todas las lesiones tumorales remanentes o transplante hepático si el paciente es elegible.
- Quimioterapia metronómica posoperatoria, para todos los pacientes con resección completa o transplantado (ciclofosfamida y talidomida).

Rabdomiosarcoma

El rabdomiosarcoma (RMS) es un tumor maligno de origen mesenquimal, el más frecuente en pediatría (40 %) del grupo heterogéneo de tumores sólidos que se forman en los diversos tejidos mesenquimatosos del cuerpo humano. En conjunto, se les llama sarcomas de partes blandas (SPB) o tumores de los tejidos mesenquimatosos (TTM); ocupan el 9no. lugar en la escala de frecuencia del cáncer infantil, después de los sarcomas óseos. Hay 3 tipos de RMS: embrionario, alveolar y pleomorfo. Al resto se les denomina SPB no RMS (fibrosarcoma, liposarcoma, neurofibrosarcoma, hemangiosarcoma,, hemangiopericitoma y otros menos comunes en el niño). En 2004 se diagnosticaron en Estados Unidos 8 680 nuevos casos de SPB, de los cuales 350 eran RMS. En Cuba, se reportaron al Registro Nacional de Cáncer en 2003, un total de 19 pacientes menores de 15 años con SPB (tasa bruta: 0,8/100 000 hab.) de los cuales solamente 4 eran RMS en menores de 5 años de edad: 3 en niños de 1 a 4 años y 1 en <1 año (tasa bruta: 0,2/100 000 hab.). Los SPB no RMS ocurren en niños mayores, excepto el fibrosarcoma, que se observa en niños pequeños menores de 5 años, inclusive en lactantes puede presentarse una forma especial, el fibrosarcoma infantil congénito, que puede curar espontáneamente o solamente con cirugía. Se describe un ligero predominio del sexo masculino. Las primeras descripciones del RMS fueron realizadas por *Weber* en 1854 y posteriormente *Rakov* en 1937, *Stout* en 1946 y *Pack* en 1952, lo relacionaron con el músculo esquelético. El RMS se presenta con mayor frecuencia en las estructuras anatómicas de la cabeza y el cuello y del sistema genitourinario, formándose de las células mesenquimales inmaduras destinadas a formar los músculos esqueléticos, aunque también se originan en la vejiga, donde está ausente el músculo estriado. Los estudios cooperativos del International Rabdomiosarcoma Study (IRS) de Estados Unidos y los de grupos europeos han enriquecido el conocimiento de estos tumores malignos del niño y del adolescente, lo que ha mejorado las opciones diagnósticas y terapéuticas y ha logrado una mayor sobrevida y calidad de vida.

CAUSA

Se ha demostrado que existe relación entre ciertos factores externos con alteraciones genéticas y moleculares del niño que desarrolla un SPB y específicamente el RMS. Entre ellas se describen la deleción del gene represor

p53 y la pérdida de heterocigocidad (LOH) en el 11p15, que es el sitio de localización del gene IGF-11, que codifica el factor de crecimiento, el cual se plantea que está relacionado con la patogenia del RMS. El riesgo de predisposición genética global al cáncer se demostró en los familiares de 151 niños con RMS estudiados en Estados Unidos. La exposición a productos tóxicos como las radiaciones terapéuticas, 10 a 15 años antes del diagnóstico de RMS, el uso de agentes alquilantes y epipodofilotoxinas, marihuana y cocaína en los progenitores, sobre todo en la madre, la exposición a ciertos herbicidas y la asociación con síndromes familiares entre los que se cuentan el síndrome de Beckwith-Wiedeman, síndrome de Costello, neurofibromatosis I, síndrome Li Fraumeni y carcinoma de mama y adrenocortical en familiares. El síndrome Li Fraumeni presenta el gene represor p53, lo que sugiere que los niños menores de 3 años de edad con mutación del p53 han heredado una predisposición al cáncer. Las alteraciones genéticas cada vez con mayor insistencia se recomienda identificarlas, sobre todo en el RMS alveolar, que es de evolución tórpida, para confirmar su diagnóstico y determinar la estrategia terapéutica más recomendable. Las aberraciones genéticas moleculares múltiples afectan la proliferación celular y la diferenciación muscular, y conducen al desarrollo del RMS, las cuales son diferentes en la variedad embrionaria frente a la alveolar.

En el 20 % de los enfermos con RMS alveolar se ha identificado una alteración en el 13q3, además de la ya conocida translocación entre el brazo largo del cromosoma 2 y el brazo largo del cromosoma 13, t(2:13) (q35; q14), que involucra la yuxtaposición del gene PAX3 que se cree que regula la trascripción durante el desarrollo neuromuscular temprano. La aplicación de la PCR en el diagnóstico del RMS alveolar se recomienda.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas del RMS están en dependencia del sitio de origen, el estadio clínico-patológico, la histología y la edad. El RMS embrionario se localiza con mayor frecuencia en estructuras de la cabeza y cuello y en el sistema genitourinario, en edades por debajo de los 8 años de edad (órbita, oído medio, senos paranasales), y en pacientes pequeños, generalmente la variedad botrioide (vagina y vejiga) y la paratesticular. En las extremidades, ocurre con incidencia mayor en adolescentes y predomina la variedad alveolar. La localización primaria en la órbita se manifiesta por proptosis ocular, ptosis palpebral, a veces dolorosa y sin signos inflamatorios locales; en el oído medio y senos paranasales y nasofaringe presenta una masa generalmente polilobulada con secreción serosanguinolenta de curso crónico, sin signos inflamatorios y más raramente adenomegalias regionales metastásicas. El sarcoma botrioide de vagina se manifiesta por la presencia de una masa tumoral que semeja un racimo de uvas que sale por la vagina, precedida de secreción serosanguinolenta. El RMS de vejiga-próstata presenta disuria y hematuria y la paratesticular una tumoración escrotal o inguinal, ocasionalmente acompañada de hidrocele, y el que se origina en las vías biliares se manifiesta por íctero obstructivo y masa abdominal (Fig. 129.7). El RMS de vías respiratorias altas, si no es diagnosticado tempranamente, se disemina por contigüidad a los huesos de la base del cráneo, ocasionando paresia de los pares craneales III, IV y VII, a las meninges y el SNC y es lo que conduce lamentablemente a la primera consulta (oído medio, nasofaringe, senos paranasales y fosa infratemporal), son los llamados RMS parameníngeos. La localización intraabdominal, generalmente retroperitoneal es silente durante un período considerable hasta que alcanza un volumen importante y produce síntomas compresivos de los órganos digestivos o del sistema uroexcretor. Los primarios del tronco y extremidades no son comunes, se manifiestan por la aparición de masas indoloras, localizadas y de consistencia firme. El RMS embrionario metastatiza por vía linfática regional, hematógena a pulmón, médula ósea, hígado y SNC y por contigüidad. Cuando llega inicialmente en estadio metastásico, los síntomas y signos están dados por el tumor primario y sus metástasis y es ya una situación de pronóstico grave.

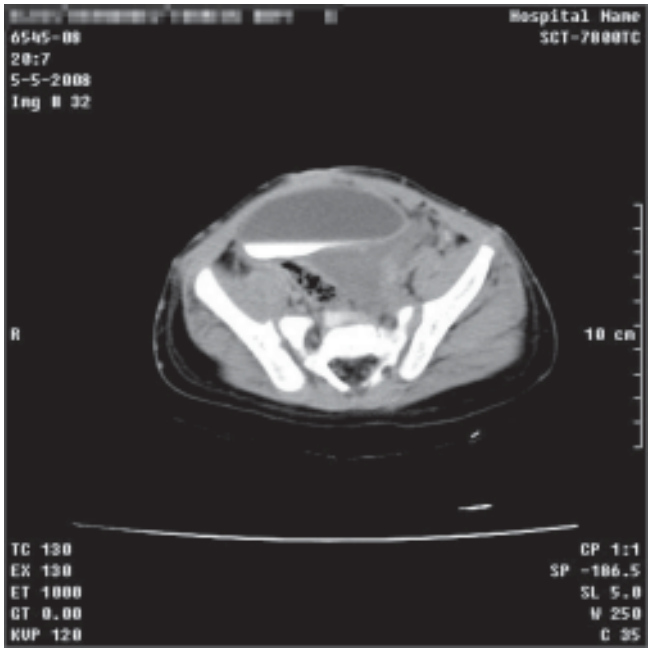


Fig. 129.7. RMS de vejiga.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico precoz de los SPB es una responsabilidad inherente de los médicos que atienden niños y adolescentes en todos los niveles de la atención del sistema de salud. De sus conocimientos y perspicacia depende en gran medida el pronóstico de los pacientes afectados con RMS, para los que ya existe un arsenal terapéutico y profesional especializado eficaz con el que se puede lograr la curación de una alta proporción de enfermos. Es importante tener en cuenta siempre que el cáncer en estas edades es posible y curable y su rareza no justifica los diagnósticos tardíos que aún persisten. Los signos clínicos de alarma ya fueron mencionados, los cuales deben diferenciarse rápidamente de las entidades benignas con las que se pueden confundir y en situaciones de dudas, consultar con los Centros Nacionales y Regionales de Referencia de Oncología Pediátrica. Por ejemplo, la secreción serosanguinolenta por una fosa nasal, oído o vagina pueden estar presentes en el craneofaringioma, otitis media, presencia de un cuerpo extraño colocado por el niño, respectivamente, situaciones que también son infrecuentes, pero sin consecuencias para comprometer la vida. Un tumor sólido en una extremidad, puede interpretarse como un trauma, pero su persistencia sin modificaciones es sugestiva de malignidad. Para realizar el diagnóstico es necesario hacer una detallada historia clínica y examen físico completo y cuidadoso; estudios de imágenes que incluyen exámenes radiológicos simples, US, TAC, RMN y la toma de biopsia tumoral (BAAF, incisional, excisional), según la localización primara de la lesión tumoral, y estudios de laboratorio para una evaluación integral que debe ser interdisciplinaria (pediatra, oncopediatra, hematólogo, cirujano, ortopédico, neurólogo, patólogo, y otros según criterio clínico). Las complicaciones están relacionadas con la enfermedad y con el tratamiento antitumoral. El crecimiento extensivo del tumor ocasiona compresión y/o infiltración de tejidos y órganos vecinos, involucrando vasos y nervios en ocasiones, como ocurre en los RMS parameníngeos y en los abdominales. Derrame pleural o ascitis en los toráxicos o los abdominales. Dificultad respiratoria en los primarios de vías respiratorias altas, y pérdida de la visión en el orbitario. La quimioterapia puede ocasionar neutropenia y complicarse con infecciones nosocomiales o adquiridas en la comunidad. Las secuelas del tratamiento pueden ser mediatas o tardías; entre ellas señalaremos que pueden ser funcionales, físicas o psicológicas. Entre ellas señalaremos: disgenesia gonadal si recibieron radioterapia de la pelvis o dosis muy altas de ciclofosfamida, deficiencia cognitiva si irradiación del SNC, insuficiencia renal por la ifosfamida, segundas neoplasias malignas por la QT y la Rt.

La sobrevida prolongada y la curación pueden alcanzarse con las terapias actuales muy efectivas, potencializadas con las medidas de soporte (filgastrin, eritropoyetina, transfusiones de hemoderivados, antibióticos, condiciones óptimas de ingreso, entre otras).

Es imprescindible que el diagnóstico se realice sin demoras injustificables, en un tiempo no mayor de una semana.

ESTADIAMIENTO

El estadiamiento se realiza en la fase de pretratamiento. Se deben identificar los grupos de riesgo y los estadios clínico-patológicos, basados en la Clasificación TNM (T=tumor; N=ganglio metastático; M= metástasis hematógena).

En la actualidad, la clasificación que más se utiliza internacionalmente es la que identifica 4 grupos de riesgo:

- Bajo riesgo: con 90 % de SLE. Incluye el RMS embrionario totalmente resecado al diagnóstico, originado en sitios favorables, la mayoría son tumores paratesticulares.
- Riesgo intermedio: 60 al 80 % de SLE. Son los RMS de histología y sitio de origen favorable (RMS embrionario de la órbita y otras localizaciones del cuello y la cabeza).
- Riesgo alto: SLE menor del 60 %. Incluye el RMS alveolar y los originados en sitios desfavorables (pelvis, extremidades, tronco).
- Riesgo muy alto: 20 al 30 % de SLE. Incluye los RMS con metástasis al diagnóstico.

La Clasificación en estadios o etapas es la recomendada por el Grupo Oncológico de Cáncer (COG) de Norteamérica, que ha resultado de la fusión de todos los grupos de estudio de diversos cánceres pediátricos: (IRS=Intergroup Rabdomiosarcoma Study; WTS=Wilms Tumor Study; POG=Pediatric Oncology Group; CCSG=Cáncer Children Study Group).

Clasificación en estadios

Estadio I: Enfermedad localizada en la cabeza y el cuello, región genitourinaria y tracto biliar, con exclusión de los sitios primarios parameníngeos.

Estadio II: Enfermedad localizada en sitios diferentes al estadio anterior, con diámetro igual o >5 cm, sin metástasis ganglionares regionales.

Estadio III. Enfermedad localizada en cualquier sitio primario, >5 cm de diámetro, sin metástasis ganglionares regionales.

Estadio IV: Enfermedad metastásica distante al diagnóstico (pulmones, MO, hígado).

PRONÓSTICO

Los factores pronósticos que repercuten en la evolución del RMS infantil son el tamaño del tumor, tipo histológico, etapa y grupo de riesgo, que predicen la recidiva temprana o la tardía.

Es necesario precisar las márgenes quirúrgicas microscópicas por su valor pronóstico:

Si el tumor es >5 cm de diámetro y la localización primaria es intraabdominal se asocian a recaída tardía.

La resecabilidad del tumor, la presencia de metástasis al diagnóstico y el no uso de una terapéutica óptima, son determinantes del pronóstico.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El RMS embrionario macroscópicamente es un tumor infiltrante de color grisáceo, que al microscopio de luz está constituido por rabdomioblastos redondos en un estroma mixoide, que es necesario diferenciar de otras neoplasias infantiles de células redondas, como son el síndrome de Ewing y familia, el neuroblastoma (NB), el retinoblastoma (RB) y el LNH (linfoma no Hodgkin). Se parecen a las células del músculo esquelético en varios períodos de su embriogénesis. Por inmunohistoquímica se establece la diferencia si tienen anticuerpos contra la vimentina, actina, desmina y mioglobulina. Por microscopia electrónica se observa la presencia de sarcomerasa. El RMS alveolar está caracterizado por células no cohesivas, algunas con estriaciones, que se disponen en agregados o clusters, por una red de tabiques fibrosos. Al desaparecer, las células centrales toman el aspecto de alvéolos pulmonares. Presentan la aberración cromosómica t(2, 13) o t(1;13). El RMS pleomórfico presenta células grandes, multinucleadas, eosinofilicas y es muy raro en niños.

TRATAMIENTO

El tratamiento está en relación directa con la localización primaria, la extensión del proceso tumoral al diagnóstico (estadiamiento) y al subtipo histológico. El RMS embrionario es muy sensible a la quimioterapia y a las radiaciones ionizantes y de acuerdo con los factores de riesgo se asociará con la cirugía exerética o no. En años recientes, se ha incorporado la braquiterapia en los SPB en recaídas y en los refractarios a las terapias estándar.

Los de tipo alveolar y pleomórfico, generalmente de extremidades, se tratan fundamentalmente con cirugía, aunque algunos pueden manifestar respuesta aceptable a la quimioterapia citotóxica.

La supervivencia se ha incrementado enormemente en el RMS embrionario, inclusive en los que se diagnostican con metástasis. Los grupos cooperativos de Norteamérica y de Europa realizan estudios cooperativos randomizados desde la década de 1970 y han logrado identificar cuáles son las drogas y dosis más efectivas y las combinaciones que ofrecen mejores resultados con menos toxicidad mediata y tardía en los órganos como el riñón, pulmones, hígado, corazón y médula ósea, entre otros. Las drogas más efectivas son la ciclofosfamida (CFM), ifosfamida (Ifo), vincristina (VCR), etopósido (ETO), cisplatino (CDDP) y carboplatino (Carbo), actinomicina D, topotecán e irinotecán que se utilizan combinadas. Las asociaciones de drogas más efectivas son el VA (vincristina+actinomicina D), el VAC (vincristina+actinomicina D+ciclofosfamida) utilizadas preferentemente en Norteamérica y el IVA y VAIA, que incorpora la ifosfamida en lugar de ciclofosfamida, de los cuales son más partidarios los grupos europeos. Se ha logrado determinar, mediante los estudios internacionales cooperativos, las dosis óptimas de la CFM y de IFO y la duración de las pausas entre los ciclos de QT. No se ha demostrado que la adriamicina ha incrementado la efectividad en el RMS embrionario, pero se recomienda en el subtipo alveolar y en localizaciones primarias de alto riesgo (ejemplo: pelvis). Otras estrategias se encuentran en fase de ensayos clínicos en los RMS quimiorresistentes, con el uso de altas dosis de drogas citotóxicas seguidas de rescate de la mielotoxicidad mediante trasplante de *stem cell* hematopoyético. En los casos con metástasis se está probando con éxito relativo QT de mantenimiento por largo tiempo, con dosis bajas por vía oral (ejemplo: Ifo+ADM). Otras alternativas son el uso de moléculas antiangiogénicas y la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales, asociados a los citotóxicos, que se encuentran en fase exploradora por grupos de investigadores europeos y de Norteamérica.

EVOLUCIÓN Y COMPLICACIONES

La evolución del RMS depende de la extensión del tumor al diagnóstico (estadio, grupo de riesgo), el subtipo histológico (mejor en el embrionario, el botrioide y peor en el alveolar), la edad del paciente (mejor en niños pequeños), el sitio primario (peor en extremidades, abdomen, tronco, pelvis y parameníngeos y mejor en localizaciones del sistema genitourinario, cabeza y cuello y paratesticular).

Las complicaciones están relacionadas con las características del tumor: localización, volumen, extensión a tejidos vecinos y aparición de metástasis a distancia y con el tratamiento oncoespecífico. Las complicaciones por el tratamiento se deben a la toxicidad de los fármacos citotóxicos, que ocasionan depresión hematológica manifestada principalmente por neutropenia, la cual predispone al riesgo de infecciones nosocomiales, bacterianas, virales o micóticas, insuficiencia renal, hepatotoxicidad y enfermedad venooclusiva hepática y su intensidad y frecuencia están en relación directa con las dosis utilizadas.

La radioterapia ocasiona efectos colaterales en la piel, y en los órganos que reciben esta terapia (esofagitis, cistitis, fibrosis y otras). Los efectos a mediano y largo plazo incluyen disfunción gonadal por altas dosis de ciclofosfamida, síndrome de Fanconi renal por las sales de platino y la ifosfamida; miocardiopatía en los expuestos a las antraciclinas, fibrosis muscular por la radioterapia y la aparición de segundas neoplasias 10 a 15 años después del tratamiento, sobre todo los que recibieron etoposido (leucemia mieloide aguda, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, síndromes mielodisplásicos).

La sobrevida libre de eventos y curación ya alcanza el 90 % en los pacientes de bajo riesgo, entre 60 y 80 % en el riesgo intermedio y los de alto riesgo, aún con metástasis es del 20 al 30 %.

Osteosarcoma

Tumor maligno primario del hueso caracterizado por la formación directa de tejido óseo y osteoide por las células tumorales (spindle cell o células en forma de eje o huso).

Es el tumor óseo maligno más común en la infancia. En Cuba se diagnosticaron en 2001, 11 pacientes para una tasa ajustada de 0,1/100 000 hab. Su pico de incidencia ocurre en la segunda década de vida, característica que ha sugerido una relación del tumor con este período de rápido crecimiento óseo. Diversas evidencias han sido señaladas para sustentar este planteamiento, como son su mayor incidencia en pacientes con talla superior a la media para su edad, su aparición en edades más tempranas en hembras, en correspondencia con su edad esquelética más avanzada y un pico de crecimiento más temprano, una mayor incidencia en varones como resultado de un mayor volumen de hueso en formación durante un período más prolongado, y por último su predilección por las metáfisis de los huesos de crecimiento más rápido en los adolescentes (regiones distal del fémur, proximal de la tibia, proximal del húmero). En el caso del húmero, su afectación es frecuente en pacientes más jóvenes, coincidiendo con el momento de mayor crecimiento de este hueso.

CAUSA

Su causa es desconocida. En alrededor del 3 % de los pacientes con osteosarcoma, las radiaciones ionizantes están implicadas; este es el único factor ambiental conocido con una relación importante con la enfermedad, aunque si se tiene en cuenta el relativo amplio uso de las radiaciones terapéuticas, la incidencia de osteosarcomas posirradiación puede considerarse baja. Algunos medicamentos como los alquilantes parecen potenciar el efecto de la radiación, mientras que las antraciclinas parecen acortar el tiempo de aparición del tumor relacionado con este factor. La enfermedad de Paget aparece asociada al desarrollo de osteosarcoma en pacientes de más de 40 años. Otras condiciones que aparecen relacionadas con la aparición de la enfermedad son la enfermedad de Ollier, el osteocondroma múltiple, la exostosis múltiple, la displasia fibrosa y la osteomielitis crónica, así como los sitios de infarto óseo y de implantes metálicos. Los reportes sobre la presencia de anticuerpos específicos antisarcoma y de linfocitos citotóxicos a las células del osteosarcoma en sangre periférica en algunos pacientes y en familiares cercanos, así como la posibilidad de inducir la enfermedad en animales mediante virus, sugirió la posibilidad de una causa viral, pero ninguna evidencia que sostenga esta teoría ha sido demostrada definitivamente por estudios de laboratorio. Contrario a lo que se sustentó durante un tiempo, los traumas, en particular las fracturas patológicas, no se relacionan más que con el hecho del descubrimiento de la condición patológica en los estudios realizados durante la atención médica de ellos.

GENÉTICA

Una predisposición genética significativa a padecer de osteosarcoma ha sido demostrada en pacientes con retinoblastoma hereditario, con independencia de la terapia recibida, ya que se ha constatado su aparición en pacientes con retinoblastoma hereditario previamente no irradiados o en sitios distantes a la zona irradiada, y aunque la incidencia de osteosarcoma del cráneo es 2 000 veces mayor en aquellos que han recibido anteriormente radioterapia, también es 500 veces mayor en sitios como las extremidades. Numerosos estudios confirman la implicación del locus involucrado en el desarrollo del retinoblastoma (RB) ubicado en el cromosoma 13 en la generación del osteosarcoma, aún en pacientes sin historia previa de retinoblastoma. En diferentes casos, con algunas de estas 2 enfermedades no se constata mutación o pérdida de heterocigosidad, lo cual sugiere que otras vías de tumorigénesis existen, independientemente de la inactivación del gen RB. Un segundo gen recesivo ha sido implicado en la causa o la progresión del osteosarcoma. Numerosos estudios de grandes de series de niños con osteosarcomas revelan que alrededor del 3 al 4 % de ellos presentan mutaciones constitucionales del oncogen recesivo P53, con antecedentes familiares de cáncer sugestivos del síndrome de Li Fraumeni.

PATOLOGÍA

La Organización Mundial de la Salud en su clasificación histológica de tumores óseos agrupa los osteosarcomas en tumores centrales (medulares) y superficiales (periféricos) y reconoce diferentes subtipos dentro de cada grupo:

Central (medular):

- Osteosarcoma convencional central:
  - Condroblástico.

- Osteoblástico.
- Fibroblástico.

- Osteosarcoma telangectásico.
- Osteosarcoma intraóseo bien diferenciado (grado bajo).
- Osteosarcoma de células redondas pequeñas.

Superficial (periférico):

- Osteosarcoma parostal (yuxtacortical) bien diferenciado (grado bajo).
- Osteosarcoma perióstico (osteosarcoma de bajo a mediano grado).
- Osteosarcoma superficial de alto grado.

El subtipo más común es el osteosarcoma convencional central, caracterizado por áreas de necrosis, mitosis atípicas y cartílago maligno. Los otros subtipos son menos comunes, presentándose con una frecuencia de menos del 5 % cada uno. La identificación del osteosarcoma intraóseo bien diferenciado y del osteosarcoma parostal constituyen objetivos de gran valor, ya que ambos están asociados con un pronóstico más favorable y pueden ser tratados exitosamente solo con la cirugía radical del tumor primario. El osteosarcoma perióstico de pronóstico intermedio es tratado como un osteosarcoma de alto grado con resección quirúrgica y quimioterapia.

CUADRO CLÍNICO

Las regiones más afectadas son la extremidad distal del fémur, proximal de la tibia, proximal del húmero y regiones medial y proximal del fémur. Otros sitios afectados en orden de frecuencia serán la pelvis, la mandíbula, el peroné y las costillas. La mayoría de los pacientes presentan dolor y tumefacción alrededor del sitio con afectación del tejido blando adyacente o sin él y con impotencia funcional o sin ella y una historia anterior de síntomas que puede llegar hasta 6 meses, y en el caso del osteosarcoma parostal de años en consecuencia con la evolución indolente de esta variedad. Los tumores localizados están limitados al hueso de origen, aunque pueden existir metástasis ocultas dentro del hueso, que indican un pronóstico más grave. Alrededor del 15 al 20 % de los pacientes presentan metástasis pulmonares al comienzo, así como a otros huesos, generalmente sin traducción clínica, aunque es posible la existencia de manifestaciones clínicas causadas por la enfermedad diseminada (disnea, derrame pleural, etc.). Otros sitios metastáticos incluyen los ganglios linfáticos y el sistema nervioso central.

DIAGNÓSTICO

Examen físico: Con vista a establecer la localización y la extensión precisa del tumor, se determinará el tamaño (precisión de las medidas tridimensionales a partir de un punto de referencia anatómico precisando la circunferencia de la región afectada en referencia a la del miembro contralateral sano), el estado de la piel que cubre la lesión tumoral y sus características: coloración, ectasia venosa, edema, signos inflamatorios.

Estudios de diagnóstico y extensión de la enfermedad y estado del paciente previo al tratamiento:

Hematología: Hemograma, coagulograma, eritrosedimentación.

Química sanguínea: Glucemia, urea, creatinina, ácido úrico, TGP, TGO, calcio, fósforo y magnesio séricos, fosfatasa alcalina, LDH.

Otros: Electroforesis de proteínas, proteínas totales y fraccionadas, antígeno de superficie, hepatitis B y antivirus C, filtrado glomerular, audiometría.

Estudios de imágenes: rayos X del hueso afectado (vistas antero-posterior y laterales) (Fig. 129.8). TAC o RMN del hueso afectado. Rayos X y TAC de tórax.



Fig. 129.8. Estudio radiológico simple de un osteosarcoma del tercio inferior del fémur izquierdo.

Arteriografía: Pacientes que clínicamente presentan compromiso de paquete vásculo-nervioso o invasión de la cápsula de la articulación más cercana a la lesión.

Gammagrafía ósea.

US abdominal.

Ecocardiografía.

Estudio histopatológico: Biopsia del tumor primario para diagnóstico y clasificación. En las piezas obtenidas después del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante se estudiará el porcentaje de necrosis tumoral para valorar la respuesta al tratamiento, considerándose como buena respuesta más del 90 % de necrosis tumoral (grados de Rosen).

Grados de Rosen

- Grado I: <50 % necrosis del tumor.
- Grado II: 50 % y <90 % necrosis del tumor.
- Grado III: 90 % necrosis del tumor con foci de tumor viable.
- Grado IV: 100 % necrosis, no tumor viable.

Clasificación clínica de TNM de la UICC

Excluye el mieloma múltiple, el osteosarcoma yuxtacortical y el condrosarcoma yuxtacortical.

T	T1: Tumor confinado por el periostio.
	T2: Tumor no confinado por el periostio.
N	N0: Ausencia de nódulos ganglionares.
	N1: Presencia de adenopatías regionales.
M	M0: Ausencia de metástasis a distancia.
	M1: Presencia de metástasis a distancia.

Grado histológico:

G1: Bien diferenciado.
G2: Moderadamente diferenciado.
G3: Escasamente diferenciado.
G4: Indiferenciado.

Estadios:

IA	G 1,2	T1	N0	M0
IB	G 1,2	T2	N0	M0
IIB	G 3,4	T1	N0	M0
III	G 3,4	T2	N0	M0
IVA	No definido por la UICC			
IVB	Cualquier G, cualquier T, N1, M0			
	Cualquier G, cualquier T, cualquier N, M1			

El sistema de estadiamiento de Ennenking clasifica estos tumores en intracompartimentales (los localizados al hueso) y extracompartimentales:

Ia: Bajo grado intracompartimental.

Ib: Bajo grado extracompartimental.

IIa: Alto grado intracompartimental.

IIb: Alto grado extracompartimental.

III: Metástasis a distancia.

TRATAMIENTO

Cirugía: El principio básico del tratamiento quirúrgico es la resección en bloque del tumor y del sitio de la biopsia con un margen oncológico adecuado. La cirugía que preserva la extremidad nunca se debe intentar si se compromete la resección tumoral macroscópica y microscópica, situación en que la amputación está indicada.

Con las modernas técnicas de tratamiento se considera que en más del 70 % de los osteosarcomas se puede conseguir una preservación de miembro sin empeoramiento de la sobrevida. La evaluación y la planificación para esta técnica es individual, comienza desde el mismo momento del diagnóstico y depende de diferentes variantes.

Las ventajas de la cirugía preservadora y el reemplazo óseo con injertos de hueso o endoprótesis metálicas radican en una mejor función y apariencia con mayor satisfacción y calidad de vida del paciente, y sus desventajas incluyen la posibilidad de recurrencia local, fracturas e infecciones.

La resección quirúrgica de las metástasis pulmonares es vital para garantizar una sobrevida elevada y la mayoría de las lesiones son exitosamente removidas sin grandes riesgos.

Quimioterapia: La quimioterapia preoperatoria facilita la cirugía que preserva la extremidad y provee tiempo para fabricar una prótesis hecha a la medida, además de permitir la evaluación histológica de la respuesta del tumor en cuanto a celularidad y necrosis, lo cual constituye un factor pronóstico relacionado directamente con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia en general. Con esta estrategia, se garantiza también el tratamiento temprano de las micrometástasis.

La quimioterapia posoperatoria se puede ajustar según la respuesta del tumor a la quimioterapia inicial. Los datos históricos señalan que si bien el logro de una cirugía apropiada es crítico en el control de la enfermedad hasta el advenimiento de la quimioterapia posoperatoria, la sobrevida de los pacientes tratados solo con cirugía no rebasaba el 20 %, a pesar de ser uno de los tumores más resistentes a la quimioterapia y que la lista de medicamentos a los cuales es sensible no es amplia. En la actualidad, se emplean protocolos de tratamiento con combinaciones de algunos de los siguientes medicamentos: metotrexate en dosis elevada, cisplatino, etopósido, vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida,

bleomicina, dactinomicina, ifosfamida y carboplatino. Las investigaciones actuales están básicamente dirigidas a evaluar combinaciones menos tóxicas y más efectivas, así como nuevas estrategias terapéuticas como la inmunoterapia.

Radioterapia: El osteosarcoma no se considera un tumor radiosensible y el uso de la radioterapia ha sido estudiado en el tratamiento de las metástasis pulmonares sin mostrar ventajas sobre la cirugía. En la actualidad, no se considera en los tratamientos modernos.

PRONÓSTICO

El factor pronóstico más significativo está en relación con la extensión de la enfermedad y la presencia de metástasis. Los osteosarcomas parostales y los intraóseos bien diferenciados tienen mejor pronóstico y en muchas series; el osteosarcoma telangiectásico ha sido señalado como el de peor pronóstico, al igual que aquellos desarrollados a partir de lesiones preexistentes. El sitio primario y la posibilidad de una cirugía adecuada está estrechamente relacionado con la evolución, así las lesiones del esqueleto axial tendrán un pronóstico más pobre (cráneo, vértebras). La talla del tumor y su extensión a estructuras vecinas, el grado de necrosis posquimioterapia, las cifras elevadas de fosfatasa alcalina, LDH, el sexo masculino y una edad por debajo de los 10 años aparecen como factores adversos. Recientes estudios han señalado que la pérdida de heterocigosidad del gen RB y la sobreexpresión de HER2 están relacionados como elementos que ensombrecen el pronóstico.

Sarcoma de Ewing

El sarcoma de Ewing ocupa el segundo lugar en la frecuencia de los tumores óseos malignos de niños y adolescentes, precedido por el osteosarcoma. Forma parte de una familia de neoplasias malignas (ESFT, por sus siglas en inglés) constituida por los sarcomas de Ewing óseos y de partes blandas y de los tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos (PNET, por sus siglas en inglés).

Su incidencia es muy baja, se ha informado una frecuencia anual de 2,9/1 000 000 hab. en Estados Unidos en menores de 20 años de edad y más común en caucásicos, comparados con los asiáticos y los afronorteamericanos. En Cuba, durante 2001 y 2002 solamente se reportaron al Registro Nacional de Cáncer (RNC) 2 pacientes por año, en el grupo de 10 a 14 años, para una tasa ajustada de 0,1/100 000 hab. (Anuario Estadístico del MINSAP, 2005). Se ha observado una menor frecuencia en la raza negra y en el sexo masculino.

Se considera que estos tumores constituyen una familia de tumores (ESFT) porque se han observado evidencias genéticas y moleculares similares. En el cariotipo del 85 % de los pacientes se detecta una translocación recíproca entre los cromosomas 11 y 22, t(11, 22) (q24; q12). Esta familia de tumores está representada por el sarcoma de Ewing óseo y extraóseo, el tumor de Askin de la pared torácica y el tumor neuroectodérmico primitivo periférico.

En 1921, *James Ewing* describió por primera vez este tumor óseo maligno como una neoplasia originada en el endotelio de la médula de los huesos y posteriormente, se precisó por microscopia electrónica su histogenes menquimatosa endotelial. El desarrollo de las técnicas de inmunohistoquímica, las moleculares y los estudios de diferenciación in vitro modificaron este concepto y determinaron que esta familia de tumores (ESFT) son descendientes de células neuroectodérmicas originadas en la cresta neural, aunque aún existen dudas de su verdadero origen, surgidas por estudios biológicos más recientes.

El sarcoma de Ewing óseo se origina principalmente en la diáfisis de los huesos largos y en la pelvis ósea. Es altamente maligno y metastizante, pero su característica susceptibilidad a la quimioterapia citotóxica y a la radioterapia, combinadas con la cirugía ablativa, determinan que en los pacientes con enfermedad localizada y en estadios tempranos, puede lograrse el control de la enfermedad, prolongadas sobrevidas y hasta la curación definitiva.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El sarcoma de Ewing es un tumor de células redondas pequeñas, que es necesario diferenciar de otros tumores de la infancia, que al microscopio de luz también presentan este patrón histológico, entre ellos el neuroblastoma, rabdomiosarcoma y el linfoma no Hodgkin. Las técnicas de inmunohistoquímica, genética, microscopia electrónica, cultivos in vitro y otras, unidas a los estudios de imágenes y la clínica, precisan el diagnóstico.

La diferencia entre el sarcoma de Ewing óseo y el PNET óseo se establece por el grado de diferenciación. Los PNET muestran una evidente diferenciación neural en los estudios especiales antes señalados y los más indiferenciados son sarcomas de Ewing. La mayoría muestra la translocación t(21;21) (q21;q2) y menos del 1 % la translocación t(7;22) (q22;12), las que generan la fusión de genes que actúan como oncogenes dominantes (EWS - FL11).

El sarcoma de Ewing se origina en la médula de los huesos y crece invadiendo el hueso, la cortical, el periostio y los tejidos adyacentes que lo rodean. Macroscópicamente es de color bronceado, con áreas de hemorragias y de necrosis. Las células redondas son de diámetro ligeramente mayor al de un linfocito. El citoplasma es

claro, rico en glicógeno, positivo a la reacción histoquímica del PAS. Las células redondas pueden formar rosetas de Homer Rigth cuando se disponen en círculo alrededor de un espacio central de contenido fibrilar, lo que puede indicar diferenciación neural.

La inmunohistoquímica demuestra la positividad al ácido peryódico Schiff (PAS) del glicógeno citoplasmático, que lo diferencia de los linfomas. La glicoproteína de superficie se identifica en toda la familia EFTS (p30/32, CD 99) en el 95 al 100 % de los pacientes y son reactivos a la vimentina. Raramente reaccionan a las citoqueratinas. Los PNET demuestran su diferenciación neural con la enolasa neurona específica (NSE), la proteína S100, Leu 7 y/o Pq P 9.5.

CUADRO CLÍNICO

El sarcoma de Ewing y en general el resto de la ESFT se presentan preferentemente en individuos jóvenes, más del 50 % en la adolescencia. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: dolor locorregional, masa tumoral y aparición de un síndrome febril de causa inexplicable.

El dolor es intermitente o continuo, que puede manifestarse también durante la noche y necesitar la administración de analgésicos, el que después se acompaña de un aumento de volumen local, de consistencia firme y dolorosa. Si la situación se prolonga, se suma un síndrome febril en el 30 % de los pacientes.

Estas manifestaciones clínicas, generalmente son interpretadas por el paciente y la familia y hasta por el médico de la comunidad y el pediatra que lo asiste, como un síndrome relacionado con un traumatismo que pasó inadvertido y que, además, son frecuentes en estas edades por la actividad física intensa que realizan. Al prolongarse la sintomatología, se realizan algunos estudios de imágenes y de laboratorio y se interpreta que el paciente padece de una tendinitis, coxalgia, osteomielitis o un granuloma eosinófilo, con los que hay que realizar el diagnóstico diferencial. Cuando la fiebre aparece, lamentablemente el proceso maligno está en franca progresión y avanzado. En casos más raros, se presenta un síndrome de compresión medular, con deficiencia motora debido a un tumor vertebral que comprime la médula espinal y que constituye una urgencia neurológica. Las localizaciones primarias del sarcoma de Ewing son las siguientes:

Femur	20 %	Pelvis ósea	26 %
Tibia	10 %	Pared del tórax	16 %
Húmero	6 %	Costillas	16 %
Cúbito	8 %	Vértebras	6 %
Pie	3 %	Biceps	4 %
Mano	1 %	Clavícula	1,5 %
Peroné	1 %	Esternón	0,5 %
Radio	1 %		

DIAGNÓSTICO

Por todo lo anterior recomendamos: En un paciente pediátrico que presente dolor óseo continuado durante más de 4 semanas, se debe interconsultar con un especialista de Oncología Pediátrica de los Centros Regionales de Referencia (de Santiago de Cuba, Holguín, Camaguey, Villaclara y Pinar del Río) o con los Centros Nacionales de Referencia (INOR y HJMM) para precisar el diagnóstico antes de que sea demasiado tarde y se comprometa la supervivencia del paciente. Debe ser estudiado de inmediato.

Estudios de imágenes

- Rayos X simple con 2 vistas (AP, L): visualiza una lesión diafisaria osteolítica, con marcada reacción perióstica que recuerdan las hojas de cebolla superpuestas, triángulo de Codman y participación de partes blandas adyacentes que pueden presentar calcificaciones (espículas óseas) (Figs. 129.9 y 129.10).
- TAC y RMN: La RMN es superior a la TAC para demostrar las relaciones con el paquete vasculonervioso y con las estructuras adyacentes, de importancia capital para la planificación quirúrgica.
- Estudio radiológico del tórax (AP y L) para detectar metástasis tumorales.



Fig. 129.9. RMN en vista lateral del abdomen que muestra un gran sarcoma de Ewing del íleon que se proyecta hacia delante.



Fig. 129.10. RMN en vista AP del paciente en vista lateral en la que se observa la gran destrucción ósea e invasión de los tejidos blandos vecinos.

- Las localizaciones que no son en huesos largos se deben estudiar con la misma sistemática anteriormente señalada.
- Otros estudios que se consideren necesarios: US abdominal o de otra región, scaning óseo, etc.

Estudios de laboratorio

Se deben realizar para la evaluación general inicial del paciente, pero ninguno es específico de sarcoma de Ewing. Incluye:

- Hemograma, leucocitos, diferencial, recuento de plaquetas.
- Eritrosedimentación.
- LDH.
- Química sanguínea: Urea, creatinina, glicemia, proteínas totales y fraccionadas. Albúmina.
- Perfil hepático.
- Antígenos de las hepatitis B y C.
- Análisis de orina y heces fecales.

Evaluación clínica del paciente

- Anamnesis. Historia clínica detallada.
- Examen físico detallado.
- Mensuraciones del tumor en sus 3 diámetros perpendiculares mayores (clínica y por imágenes).
- Descripción de las características de la lesión y búsqueda de metástasis ganglionares regionales y a distancia.
- Peso. Talla. Superficie corporal.
- Evaluación del estado general y su actividad física por el método de la OMS.

Diagnóstico histológico

Es imprescindible para precisar la identidad del proceso tumoral. Las técnicas para la toma de material tumoral que se recomiendan son las siguientes:

- BAAF.
- Biopsia incisional.
- Biopsia excisional.

La selección de la técnica será analizada y decidida por el Equipo Multidisciplinario de Tumores, el que tendrá en cuenta la localización y volumen del tumor, la edad del paciente y sus características intrínsecas, observadas en los estudios de imágenes. La BAAF con una aguja de 0,7 mm de diámetro, bien realizada, produce el diagnóstico en el 90 % de los casos. Cuando el tumor es pequeño y superficial, la biopsia excisional está indicada, con margen oncológico. En los tumores de potencial maligno dudoso y en los que pueden ser benignos, se recomienda realizar una biopsia incisional con congelación del material obtenido en el mismo salón. Si es benigno, se extirpa totalmente, con margen de seguridad para evitar la recidiva local. Los tumores primarios de costillas, esternón, clavícula, escápula, íleon y cúbito requieren un manejo muy especializado y experto, tanto para la toma de la biopsia como para la exéresis tumoral definitiva.

La biopsia debe ser precedida de un estudio detallado de la extensión del proceso tumoral y de la relación con las estructuras neurovasculares vecinas. No se realizará en las zonas que muestren necrosis y/o hemorragia ni es necesario hacerlas profundamente, porque conduce a contaminación tumoral profunda y sangramiento. Es preferible que el cirujano que realice la biopsia conozca los principios ortopédicos-oncológicos y sea el que posteriormente realice la técnica quirúrgica definitiva que posteriormente se le realice al paciente.

CLASIFICACIÓN EN ETAPAS

Se aplican las clasificaciones en etapas TNM (T = tamaño y extensión del tumor; N = presencia de ganglios regionales metastásicos; M = metástasis distantes (las T, N y M no evaluables = X; Si no hay evidencias de tumor = 0).

Clasificación en etapas, TNM y grado de malignidad

Etapa IA	T1	N0	M0	G1-2:BajoGrado
Etapa IB	T2	N0	M0	G1-2:BajoGrado
Etapa IIA	T1	N0	M0	G3: Alto Grado
Etapa IIB	T2	N0	M0	G3-4:AltoGrado
Etapa III	T3	N0	M0	Toda G
Etapa IVA	Toda T	N0	M1a	Toda G
Etapa IVB	Toda T	N1	Toda M	Toda G
	Toda T	Toda N	M1b	Toda G

T1= tumor de 8 cm o < en su diámetro mayor.
T2= tumor >8 cm en su diámetro mayor.
T3= tumor que se extiende más allá del sitio primario.

G = Grado histológico de malignidad:
G1 = Bien diferenciado, bajo grado.
G2 = Moderadamente diferenciado.
G3 = Pobremente diferenciado, alto grado.
GX = El grado no puede determinarse.

El grado de malignidad se incluye en esta evaluación.

El sarcoma de Ewing siempre es de alto grado de malignidad (G3).

EVOLUCIÓN Y COMPLICACIONES

La evolución y complicaciones están en relación con la enfermedad y con el tratamiento. Las relacionadas con el tumor dependen de la localización primaria, el volumen del tumor, el estadio clínico y la variedad histológica.

La evolución es mejor y la sobrevida libre de recaídas (SLE) se observa en un porcentaje mayor en los que se diagnostican precozmente, los que manifiestan enfermedad localizada al diagnóstico. Tienen mal pronóstico los que presentan metástasis inicialmente, los tumores de gran volumen y los que muestran en el estudio genético mutación del p53 y ganancia 1q y.

Las metástasis más frecuentes se producen en pulmones, huesos, médula ósea y pueden ser mixtas o combinadas.

La localización vertebral ocasiona compresión medular con la consecuente complicación neurológica, que requiere atención urgente por el neurocirujano, que realizará una laminectomía seguida del tratamiento oncoespecífico y rehabilitación precoz. Los tumores muy voluminosos ocasionan molestias por la compresión, inclusive deficiencia funcional si están situados en extremidades. Las complicaciones relacionadas con el tratamiento son controlables. La quimioterapia produce depresión hematológica (neutropenia, trombocitopenia, anemia) que son tratables con filgastrín, eritropoyetina y otras medidas de soporte. Predispone a infecciones que pueden ser de moderadas a severas y a otros efectos adversos específicos de cada droga citotóxica utilizada, entre ellas las mucositis severas y la miocardiopatía por las antraciclinas. La toxicidad renal por el cisplatino y la ifosfamida (If) ocurre si no se manejan con la administración de los líquidos y electrólitos en abundancia que puede inducir el síndrome renal de Fanconi (hipofosfatemia, acidosis metabólica por deficiencia de bicarbonato, hipocalemia, glucosuria y proteinuria), que puede ser grave. Otras complicaciones son la cistitis hemorrágica por ifosfamida y dosis altas de ciclofosfamida, la neuropatía sensorial-motora inducida por la vincristina, que se manifiesta por constipación, debilidad de los reflejos y dolor localizado en el maxilar. La cistitis hemorrágica, microscópica y/o macroscópica es una complicación que ocurre por la If y la ciclofosfamida, evitable con la hidratación parenteral reglada y la protección con el uroprotector MESNA.

La radioterapia no ocasiona complicaciones inmediatas severas, pero como las dosis totales son elevadas, el cuidado de la piel y de los síntomas secundarios serán vigilados y convenientemente manejados (xeroftomía, esofagitis, proctitis, eritema cutáneo).

El cuidado del oncólogo clínico al combinar drogas que son potencializadores de las radiaciones ionizantes (ActD y ADM), pero muy efectivas en esta neoplasia, son de su responsabilidad, tanto con medidas profilácticas como las protectoras. Lo más importante es tener en cuenta que a mediano o largo plazo, las radiaciones ionizantes ocasionan efectos secundarios importantes, entre ellas la atrofia muscular, fibrosis pulmonar, disminución de la estatura por irradiación de lesiones vertebrales, necrosis avascular de la cabeza femoral, más común si se asocia Rt+QT, pericarditis, miocarditis, sobre todo cuando se aplican dosis altas de Rt y/o cuando se asocia a las antraciclinas. El daño gonadal por la Rt y determinados citotóxicos como la procarbazina en el testículo están demostrados. Tanto las radiaciones ionizantes como determinadas drogas citotóxicas son inductoras de segundas neoplasias malignas. La tendencia moderna es reducir la dosis total y fraccionada de la Rt, porque la combinación con regímenes de PQT efectivos, ha resultado ser menos tóxico y de mejores resultados.

TRATAMIENTO

Son neoplasias muy sensibles a la quimioterapia y a la radioterapia. La cirugía es un arma que se utiliza con mayor frecuencia en los últimos años.

Grupos de investigación de Norteamérica (CCG y POG) y de Europa (IEES) realizan ensayos clínicos multicéntricos seriados, para obtener incrementos de la sobrevida y la curación. Las drogas más utilizadas son: ciclofosfamida, Ifosfamida, adriamicina, cisplatino,

actinomicina D, etopósido y vincristina. Los regímenes de PQT con intensificación de las dosis han logrado sobrevidas de 5 años (SLE) del 70 %, con una buena cobertura de medidas de soporte. En la mayoría de los pacientes se realiza QT preoperatoria-posoperatoria y se complementa con radioterapia cuando es necesario. La selección de los casos tributarios de la cirugía dependen de su localización y volumen y debe ser realizada por personal muy especializado en la cirugía oncológica pediátrica. Los resultados que combinan PQT + cirugia son los mejores.

La terapéutica combinada del sarcoma de Ewing y de los PNET es similar, se indica en dependencia del volumen y localización de la lesión, la clasificación en etapas, TNM y grado de malignidad.

PRONÓSTICO

El pronóstico del sarcoma de Ewing y de los PNET es reservado, pero ha mejorado notablemente con los progresos de los tratamientos multimodales modernos (PQT+cirugía+radioterapia). Lo que sí es muy importante para el pronóstico, es el diagnóstico en etapa temprana, el manejo por especialistas oncólogos, clínicos, ortopédicos y cirujanos y seleccionar las técnicas más avanzadas para la exéresis tumoral seguida de su rehabilitación.

REHABILITACIÓN

Los pacientes con sarcoma de Ewing de huesos largos, pelvis ósea y vértebras, requieren rehabilitación precoz psicomotora y, en general, todos los pacientes de la familia (EFTS). Dentro de las posibilidades disponibles, al paciente se le seleccionará la técnica quirúrgica más avanzada, que le proporcione su inserción a la actividad normal y mejor calidad de vida. La técnica de "limb salvage" con articulaciones metálicas o de hueso humano congelado son las más usadas en la actualidad. Es imprescindible que la atención sea realizada por personal altamente especializado en la cirugía-ortopédica oncológica pediátrica y psicopedagógica, que disponga de todo el recurso humano y material que sea necesario para alcanzar el éxito y que a los enfermos se les proporcione una buena calidad de vida y su inserción física y psicosocial en la sociedad.

Bibliografía

Neuroblastoma

Brodeur GM, et al.: Revisions of internacional criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J. Clin Oncol 1993, 11: 1466-1477,

Brodeur MG, Maris JM. Neuroblastoma In: Principles and Practice of Pediatric Oncology. P Pizzo and D Poplack. Chapter 31, pp 933-970, 5 th ed. 2005. Lippincott Williams & Williams

Bowman L: Neuroblastoma. In Childhood Cancer. Chapter 40. R. Grant Steen, Phd and J. Mirro Jr, eds. Perseus Publishing. Cambridge, Massachusetts. Copyright 2000 by St Jude Children ´Reseach Hospital.

Chatten J, et al.: Prognostic value of histopathology in advanced neuroblastoma. Human Pathol 1998, 19: 1187-1198,

Donfrancesco A, et al.: Effects of a single course of deferoxanine in neuroblastoma patients Cancer Res. 1990, 50.: 50: 4929-4930..

Hutchinson RJ, et al:: 131- I- metaiodobenzylguanidine treatment in patients with refractory advanced neuroblastoma. Am J Clin Oncol 1992,15: 226-232,

Mastrangelo S et al. Treatment of advanced neuroblastoma feasibility and therapeutic potential of a novel aproach combining 131-I- MBG and multidrug quimiotherapy. Bri. J Cancer 1998, 84 : 460-464.

Nakawara A et al.: N-myc oncogene amplification and prognostic factors of neuroblastoma in children. J Pediatric Surg,1987, 22: 895-898.

Squire R et al: A surgical perspective on the current staging in neuroblastoma.

The International Neuroblastoma Staging System. J. Pediatric Surg: 1990, 24:386-390.

Nefroblastoma

Beckwith JB. Precursor lesions of Wilms tumor: clinical and biological implications. Med Pediatr Oncol 1993; 21: 158-68.

Blakely ML, Ritchey ML. Controversies in the management of Wilms' tumor. Semin Pediatr Surg 2001

Boccon L,Rey A, Sandstedt B, et al. Complete necrosis induced by preoperative chemotherapy in Wilms tumor as an indicator of low risk: report of the international society of paediatric oncology (SIOP) nephroblastoma trial and study 9. Med Pediatr Oncol 2000; 34: 183-90.

Coppes J, Pritchard-Jones K. Principles of Wilms' tumor biology. Urol Clin North Am 2000; 27: 423-33

Coppes J, Arnold M, Beckwith JB, et al. Factors affecting the risk of contralateral Wilms tumor development: a report from the National Wilms Tumor Study Group. Cancer 1999; 85: 1616-25.

Dome MJ. Recent advances in Wilms tumor genetics. Curr Opin Pediatr 2002; 6

Fahar G,Capolicchio G. Wilms' tumor. Surgical considerations and controversies. Urol Clin North Am 2000; 27: 455-62.

Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. J Clin Oncol 1998; 16: 237-45.

Graf N, Tournade MF, de Kraker J. The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. Urol Clin North Am 2000; 27: 443-54.

Lemerle J, Vou^te PA, Tournade MF, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy, single versus multiple courses of actinomycin D, in the treatment of Wilms' tumor. Preliminary results of a controlled clinical trial conducted by the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). Cancer 1976; 38: 647-54.

Mitchell C, Jones PM, Kelsey A, et al. The treatment of Wilms' tumour: results of the United Kingdom Children's cancer study group (UKCCSG) second Wilms' tumour study. Br J Cancer 2000; 83: 602-08.

Pritchard-Jones K, Kelsey A, Vujanic G, et al. Older age is an adverse prognostic factor in stage I, favorable histology Wilms' tumor treated with vincristine monochemotherapy: a study

Saarinen UM, Wikstrom S, Koskimies O, Sariola H. Percutaneous needle biopsy preceding preoperative chemotherapy in the management of massive renal tumors in children. J Clin Oncol 1991; 9: 406-15.

Tournade MF, Com-Nougue C, Vou^te PA, et al. Results of the Sixth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study: a risk-adapted therapeutic approach in Wilms' tumor. J Clin Oncol 1993; 11: 1014-23. 10- by the United Kingdom Children's Cancer Study Group, Wilm's Tumor Working Group. J Clin Oncol 2003; 21: 3269-75.

Valteau-Couanet D, et al. High-dose melphalan, etoposide, and carboplatin followed by autologous stem-cell rescue in pediatric high-risk recurrent Wilms' tumor: a French Society of Pediatric Oncology study. J Clin Oncol 1998; 16: 3295-301.

Kalapurakal JA, Li SM, Breslow NE, et al. Influence of radiation therapy delay on abdominal tumor recurrence in patients with favorable histology Wilms' tumor treated on NWTS-3 and NWTS-4: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57: 495-99.

Retinoblastoma

Hurwitz Rl, Shields CL, Shield JA :¨Retinoblastoma¨. Pizzo PA . Poplack DG , eds : Principles and Practice of Pediatric Oncology .4th ed . Philadelphia, PA :Lippincott, Williams and Wilkins, 2002, pp :825-46.

Longchong Ramos. M : ¨Retinoblastoma ¨.Coleccion Pediatria. Pediatria 3-Hematologia Oncologia. pp: 78-81, 1997.

David H. Abramson , Amy C. Schefler. ¨Update on Retinoblastoma¨. Retina ,The Journal of retinal and vitreus diseases. Vol 24, No 6. pp :828-849, 2004.

Rodriguez- Galindo , C.¨ Current concepts in the management of retinoblastoma ¨. ST. Jude Special Lecture :January , 2004. ST. Jude Childrens Research Hospital.

Manuela Orjuela, Veronica Ponce Castaneda, Cecilia Ridaira, et al. :¨Presence of human papiloma virus in tumor tissue from children with retinoblastoma : An alternative mechanism for tumor development ¨. Clinical Cancer Research, Vol 6, (October) , pp: 4010-4016, 2000

Kivela T. ¨Trilateral retinoblastoma : a meta- analysis of hereditary retinoblastoma associated with primary ectopic intracraneal retinoblastoma.¨Journal of Clinical Oncology, Vol 21 , (May) , pp: 2019- 2025, 2003.

Guillermo Chantada , Adriana Fandiño , Maria . T. G Davile, Julio Manzitti, Elsa Raslawsky, et al. :¨Results of a prospective study for the treatment of retinoblastoma .¨Cancer, Vol 100, No 4 (February) pp: 834- 842, 2004.

Friedman DL, Himelstein B, Shields CL,et al. : ¨Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. Journal Clinical Oncology, Vol 18(1),pp:12-2, 2000.

M. Nenadov Beck, A. Balmer, C. Dersing, et al. : ¨First-line chemotherapy with focal treatment with prevent external-beam irradiation and enucleation in low-stage intraocular retinoblastoma Journal of Clinical Oncology, Vol 18, No 15 (August) pp: 2881-2887, 2000.

Lumbroso L, Doz F, Urbieta. M, et al. : ¨Chemotherapy in the management of retinoblastoma. Ophthalmology, Vol 109 (6) pp: 1130-1136, 2002.

Rodriguez- Galindo, C, Hark BG, et al. : ¨Multiagent chemotherapy as neoadyuvant treatment for multifocal intraocular retinoblastoma. Ophthalmology, Vol108 (11) pp: 2106-2114, 2001.

Santosh G. Honavar, Arun D. Singh, Carol L. Shields, Anna T. Meadows, et al. : ¨ Postenucleation Adjuvant Therapy in High-Risk Retinoblastoma ¨ Arch Ophthalmology/ Vol 120/July, 2002 Clinical Ciencees.

Santosh G. Honavar, Arun D. Singh, Carol L. Shields, Anna T. Meadows, Jerry A. Shields, et al. :¨ Chemoreduction plus focal therapy for Retinoblastoma: factor predictive of need four treatment with external beam radiotherapy or enucleation ¨.

Kingstod JE, Hungerford IL, Madrepula SA, et al. : ¨ Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. Arch Ophthalmology/ 114 (¨) pp1339-43/ 1996.

Rodriguez- Galindo, Mathew W. Wilson, Barrett G. Hank, Thomas E. Merchant, et al. : ¨ Treatment of intraocular retinoblastoma with Vincristina and Carboplatin ¨. Journal of Clinical Oncology, Vol 21, pp: 2019-2025, May, 2003.

Rodriguez- Galindo C., Mathew W. Wilson, Barrett G. Hank, Thomas E. Merchant, et al. : ¨ Treatment of metastasic retinoblastoma ¨. Ophthalmology 110(6): 1237-1240, 2003.

Marita S. Uusitalo, Kurtis R. Van Quill, Ingrid V. Scout, et al. :¨ Evaluation of chemoprophylaxis in patients with unilateral retinoblastoma with high-risk features in histopathologic examination ¨. Arch Ophthalmol, Vol 119, Jan, pp: 41-48, 2001.

Mendelson and Abramson. ¨Intraocular penetration of CBP in primates¨, Arch Ophthalmol 1999.

Hepatoblastoma

Anuario Estadístico 2007.

Pratt C B, Pappo A S . Management of infrequent cancers of childhood. In Pizzo P A, Poplack D G. editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkins; 2002. p 1150-1175

Perilongo G, Dall'Igna P, Sainati L. Modern Treatment Of Childhood Hepatoblastoma: What do the clinicians and patologist have to say to each other? Med Pediatr Oncol 2002;39:474-477.

Feusner J, Plaschkes J. Hepatoblastoma and low birth weigth: A trend or chance observation ? Med Pediatr Oncol 2002;39:508-509.

Czauderma P. Adult tipe Vs Childhood hepatocelular carcinoma-Are they the same or different lesions? Biology, natural History, Prognosis and Treatment. Med Pediatr Oncol 2002;39:519-523.

SIOPEL 4. Intensified preoperative chemotherapy and radical surgery for high risk hepatoblastoma. Final version July 2004.

SIOPEL 5. (HCC-1) trial on the Hepatocelular carcinoma family of tumours in children / adolescents and young adults. Final version January 2005.

Rabdomiosarcoma

Anuario Estadístico del MINSAP. 2006. Incidencia de cáncer en menores de 15 años de edad, por grupos de edad. (año 2003) Fuente: RNC.

Alert J, Longchong M, Valdés M, Menendez J.: Cranial irradiation of children with soft-tissue sarcomas arising in parameningeal sites. Neoplasma.: 35(6): 627-633), 1988.

Bisogno G.: Chemotherapy for Rhabdomyosarcoma: Beyond the standard. In SIOP Educational Book 2007.Editors: B. Agarwal, G. Perilongo, G. Calamius, T. Eden.

Bisogno G, Ricardi R, Carli M et als.: Phase II Study of a protacted irinotecan schedule in children with refractory or recurrent soft tissue sarcoma. Cáncer. 106: 703-707, 2006.

Carli M, Colombati R, Bisogno G et al.: European Inter Group Studies (MMT4-89 and MMT4-91) on chilhood metastatic rabdomyosarcoma: final results and analysius of prognostic factors. J. Clin Oncol, 1: 22(23): 4787-94, 2004.

Cotram RS, Kumar, V, Collins T..Robins Pathologic Basis of Disease. Sixth Edition. Lippincoat Eds.1999.

Crist WM, Anderson JR, Meza, et als. Inter Group Rhabdomyosarcoma Study-IV: Results for patients with nonmetastatic disease..J Clin Oncol. 19(12): 3091-3102, 2001.

Gumey JG, Young JL, Roffers SD et als. Soft Tissue Sarcomas. In: Glocker Ries LH, Smith MA, Gurney JG et als.: SEER Pediatric Monograph. Cancer incidence and survival among children and adolescents. United States SEER Program 1975-1991
Bethesda MD National Cancer Institute, 111-124, 1999.
Horowitz ME, Pratt RB, Webber BL et als. Therapy for childhood Soft Tissue sarcomas other than RMS: Review of 62 cases treated in a single intitution. J Clin Oncol 41: 559-564, 1986.
Klingebiel T, Boos J, Innt-Veen C, et als: High dose Chemotherapy versus oral result of Hd CW 96 Study for treatment of patients with metastatic soft tissue sarcoma. Med Ped Oncol 47:426, 2006.
Longchong M, Valdés M, Alert J, et al.: Poliquimioterapia en los
Sarcomas de Partes Blandas en los niños. Rev. Cub. Oncología. 2: 199-204, 1986.
Niname I, Gosseger S.: Congenital fibrosarcoma: Pre-operative chemotherapy and conservative surgery. Cancer 58: 1400-1405, 1986.
Rao BN, Rodriguez Galindo C: Local control in extremities sarcomas: saving limbs and sparing function. Med Ped Oncol 41: 584-587, 2003.
Womer RB, Daller RT, Gross-Wieltsch U, Winkler P et als.: Granulocyte stimulating factor permits dose intensification by interval compression in the treatment of Ewing Sarcoma and Soft Tisue Sarcomas in children. Eur J Cáncer, 36 (1):87-94, 2000.

Osteomiosarcoma

Anuario Estadístico 2005 (base de datos en infomed) Incidencia de cáncer en menores de 15 años según grupos diagnósticos y edad (citado el 30 de septiembre del 2006). Disponible en : http//bvs.sld.cu/cgi-bin/wxis/anuario
Bacci G, Pacci P, Rugieri P, et al. Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities. The Instituto Rizzoli experience in 127 patients treated preoperatively with intravenous Metrotexate 8 high versus moderate doses) and intraarterial cisplatin. Cancer 1999, 65: 2539-2553.
Eckardt JJ, Kabo JM, Kelley CM, et al. Expandable endoprosthesis reconstruction in skeletally immature patients with tumors. Clin. Orthop 2000:51-61.
Lanskoswky P. Manual of Pediatric Hematology Oncology. San Diego: Academic Press; 2000. p 617-641.
Link MP, Gebhardt MC, Meyers PA. Osteosarcoma. In Pizzo P A, Poplack D G.
editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia, PA: Lippincot
Williams and Wilkins; 2002. p 1051- 1089.
Povisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, et al. Traetment of non metastatic
osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children´s Cancer Group. J Clin Oncol 1997; 15: 76-84.

Sarcoma de Ewing

Anuario Estadístico del MINSAP. Año 2005.
Bernstein M, Kovar H, Paulssen M, et al: Ewing Sarcoma Family of Tumors
Ewing Sarcoma of Bone and Soft Tissue and Peripheral Primitive Ectodermal Tumors. In: Pizzo PA, Poppack DG, eds. Principles and Practice Of Pediatric Oncology. 5ª Ed. Philadelphia Lippincott Williamas & Willkins, 2006 pp 1002-1003.
Delatre O, Zueman J, Melot T, et al: The Ewing Family of tumors, a subgroup of small - round cells tumors defined by specific Chimeric transcrips. N. England J Medicine, 331: 294-299, 1994.
De Alava E, Antonesco CR, Penizo A, et al. Prognostic impact of P53 status in Ewing Sarcoma, 89: 763-792, 2000.
Falgrani C, Mochon J, Peter M et al. Presence of tumors cells in bone marrow but not in blood associated with adverse prognosis in patients with Ewing Sarcoma. Societte Francaisse dÓncologie Pediatrique. J. Clin. Oncol., 16: 1709-1711, 1999.
Gonzalez I, Andrea EJ, Panizo A, et al: Imatinib inhibit proliferation of Ewing tumors cells mediate by the stem cells factor/KIT receptor patway and sensitizes cells to VCR and Doxo induced apoptosis.. Clin Cancer Res 10: 751-761, 2004
Kie JH, Lee MK, Kim CL et al: Primary Ewing Sarcoma of the duodenum: a case report. Int. J. Surg Pathol, 11: 331-333, 2003
Kurada M, Urano M, Abe M et al : Primary primitive ectodermal tumor of the kidney. Pathol Int. : 50: 967-972, 2000.
Rosemberg A.: Ewing Sarcoma and Primitive Neuroectoderm Tumor. In: Robbins, Contran R, Kumar J., eds. Pathologic Basis of Disease. 6ª Ed. W.B. Saunders , 1996. pp 1012-1013 y 1244.

Capítulo 130

Cáncer del tiroides en niños y adolescentes

Regino Piñeiro Lamas

El esbozo del tiroides humano es reconocible hacia el primer mes de la concepción, se inicia como un engrosamiento del epitelio del suelo faríngeo, que forma después un divertículo, que en el curso de su desplazamiento caudal experimenta una elongación (conducto tirogloso) y se pone en contacto con la IV bolsa faríngea con la que se funde para formar la glándula. Normalmente, el conducto tirogloso experimenta una disolución hacia el segundo mes de vida intrauterina.

El tiroides es uno de los órganos endocrinos de mayor tamaño y su peso aproximado en los adultos es de 20 g, además, su potencial de crecimiento es enorme. El tiroides normal está formado por 2 lóbulos unidos por el itsmo, que es una cinta delgada de tejido. Cada uno de los lóbulos tiene un polo superior y un polo inferior, el lóbulo derecho es más vascular que el izquierdo, a menudo también es mayor y tiende a agrandarse más en las enfermedades que van acompañadas de aumento difuso del tamaño. El tiroides está fijado a la cara anterior y laterales de la tráquea por medio de tejido conectivo laxo. Los lóbulos están situados a lo largo de la mitad inferior de los bordes laterales del cartílago tiroides. Entre la glándula y el tejido celular subcutáneo están los músculos infrahiodeos, por fuera de la glándula se encuentran las vainas carotídeas y los músculos externocleidomastoideos, mientras que los nervios laríngeos recurrentes están entre los lóbulos laterales y la tráquea. Normalmente existen

2 pares de glándulas paratiroides en la cara posterior de los lóbulos del tiroides. La irrigación arterial está constituida principalmente por las arterias tiroideas superiores (procedentes de las carótidas externas) y la arteria tiroidea inferior (de las subclavias). El tiroides está inervado por los sistemas simpático y parasimpático, el primero a través de los ganglios cervicales y el segundo a través del vago.

La glándula está constituida por los folículos tiroideos que tienen una red capilar rica, su interior está lleno de coloide, que es su componente principal. La pared del folículo está tapizada por células cúbicas muy apretadas, la altura del epitelio varía según el estado de estimulación de la glándula, cuando está activo es cilíndrico y plano cuando está inactivo. El epitelio descansa sobre una membrana basal, además de las células foliculares, el tiroides contiene las células parafoliculares o células C (que producen un polipéptido hipocalcemiante que se llama la calcitonina).

La función principal de la glándula tiroides es la secreción de hormonas tiroideas para cubrir las necesidades de los tejidos periféricos, por lo cual necesita que se disponga de yodo exógeno. Es necesario considerar que la biosíntesis de hormonas tiroideas ocurre en fases sucesivas: primero, transporte activo del yodo hacia el interior de la glándula, que logra que el contenido de yoduro intratiroideo sea mayor que el extracelular (bomba de yoduro); segundo paso, oxidación del yoduro y posterior yodación de los residuos tirosilo de la tiroglobulina (proteína del folículo tiroideo que contiene aproximadamente 120 residuos tirosilos), para producir yodotirosinas hormonalmente inactivas (monoyodotirosina y diyodotirosinas); tercero, acoplamiento de las yodotirosinas para formar las yodotironinas (T3 y T4) hormonalmente activas. La liberación de las hormonas implica, a su vez, 2 pasos adicionales: hidrólisis de tiroglobulina por enzimas proteolíticas tiroideas, y el paso de yodotironinas a la circulación, mientras que las yodotirosinas son desyodadas en el tiroides (deshalogenación) para la reutilización del yodo. La TSH estimula todos los pasos de la biosíntesis de las hormonas tiroideas.

CAUSA Y PATOGENIA

La causa no se conoce, pero hay factores de riesgo que aumentan la incidencia del cáncer del tiroides, estos incluyen radiaciones externas para tratamiento de cabeza y cuello (dosis de 200 a 900 RADS, dosis mayores producen necrosis e impiden desarrollo neoplásico), explosiones atómicas (ejemplo: en los niños de Chernobil, en el que la incidencia anual del cáncer tiroideo aumentó 80 veces más), deficiencia de yodo y otras situaciones relacionadas con el aumento crónico de la hormona estimulante del tiroides (TSH), enfermedades autoinmunes del tiroides (enfermedad de Graves Basedow y tiroiditis linfocítica crónica). También influyen ciertos factores genéticos, que pueden estar presentes por mutaciones espontáneas o por herencia directa, como ocurre en el carcinoma medular del tiroides.

La patogénesis de las neoplasias tiroideas incluye factores moleculares como las mutaciones causadas por radiaciones o carcinógenos que pueden producir la pérdida de genes supresores del crecimiento tumoral (P53) y la amplificación de oncogenes que codifican proteínas de crecimiento tumoral (RAS, GSP; RET; PTC, TRK C-myc).

Las proteínas RAS son activadas como resultado de mutaciones puntuales del gen, las cuales poseen capacidad de transformación neoplásica; pueden encontrarse en el 50 % de los tumores foliculares, y en menor proporción en los anaplásicos, papilares y de células de Hurthle. El gen GSP puede sufrir mutaciones que llevan a suprimir la actividad GTPasa conduciendo a mayor actividad del AMP cíclico, esta alteración molecular puede activar el crecimiento de la célula folicular. Se ha encontrado alteración de este gen en el carcinoma papilar.

El gen RET se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 10 y se ha encontrado en el cáncer papilar. El oncogen Papillary Thyroid Carcinoma (PTC, por sus siglas en inglés) ha sido aislado en el cáncer papilar del tiroides, está localizado en el brazo largo del cromosoma 11.

El oncogen C-myc se expresa más en las neoplasias foliculares malignas que benignas.

El carcinoma medular del tiroides (CMT) en niños está frecuentemente asociado como componente del síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo II (NEM II). El CMT es una neoplasia maligna derivada de las células C del tiroides productoras de calcitonina. EL NEM IIa (CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo) y el tipo IIb, (CMT, feocromositoma, hábito marfanoide, neuromas en labios y lengua) se han relacionado con mutaciones del protooncogen RET.

Otro oncogen identificado recientemente es BRAF, el cual se ha asociado con alto riesgo de recurrencia y de carcinomas papilares menos diferenciados.

El gen supresor tumoral más importante en el cáncer humano es el P53; este codifica una proteína de 53 Kd que inhibe la proliferación celular. La mutación del P53, se señala que disminuye la taza de apoptosis, lo cual es importante en el desarrollo y progresión del cáncer del tiroides. Se ha encontrado su mutación en el carcinoma anaplásico, papilar y folicular.

El cáncer del tiroides sería un proceso de múltiples pasos, en el cual las mutaciones rompen el control de la transcripción y regulación del ciclo celular normal. Las aberraciones genéticas que afectan el control del crecimiento celular y causan la transformación en cáncer, aún se desconocen.

ANATOMÍA PATOLÓGICA. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Carcinomas:

- Bien diferenciado
  - Adenocarcinoma papilar
  - Carcinoma (o adenocarcinoma) folicular, folicular "puro".
  - de células de Hurthle (oxifílico).
  - de células claras.
- Pobremente diferenciados.
  - Carcinoma anaplásico (indiferenciado).
  - de células pequeñas.
  - de células gigantes.
  - de células fusiformes.
- Carcinoma medular.
- Otros tumores primarios malignos.
  - Linfoma (Hodgkin y no Hodgkin).
  - Sarcoma
  - Teratoma inmaduro
- Lesiones secundarias o metastásicas.

Clasificación clínica (TNM) del carcinoma del tiroides

TIL: Carcinoma preinvasivo (carcinoma in situ).
T0: no hay evidencia de tumor primario palpable.
T1: nódulo único en un lóbulo con deformación de la glándula o sin ella y sin limitación de movilidad.
T2: nódulos múltiples en un lóbulo con deformidad de la glándula o sin ella y sin limitación de los movimientos.
T3: tumor bilateral con deformación de la glándula o sin ella y sin limitación de los movimientos o nódulo simple al nivel del istmo.
T4: tumor con extensión más allá de la cápsula glandular.
TX: no se obtienen los requisitos mínimos para evaluarlo.
N: ganglios linfáticos regionales metastáticos.
N0: no hay evidencia de compromiso.
N1: hay evidencias de ganglios móviles homolaterales.
N2: hay evidencia de ganglios móviles contralaterales, de la línea media o bilateral.
N3: fijos.
NX: no se obtienen requisitos mínimos para evaluarlo.
M: metástasis a distancia.
M0: no hay evidencias de metástasis a distancia.
M1: hay evidencias de metástasis a distancia.
MX: no se obtienen los requisitos mínimos para su evaluación.

CUADRO CLÍNICO, EVOLUCIÓN Y COMPLICACIONES

El cáncer del tiroides representa del 0,6 al 1,6 % de los tumores malignos de la infancia, ocurre a cualquier edad; no obstante, la edad promedio en el momento del diagnóstico es de 9 años, es más frecuente en el sexo femenino (las niñas se afectan 2 veces más que los varones). Al diagnóstico, el paciente se presenta frecuentemente con un nódulo solitario, asintomático o evidencias de adenopatías cervicales. Este nódulo puede ser blando o firme, indoloro, frecuentemente móvil, a veces fijo a tejidos que lo rodean.

La aparición de una masa tiroidea que aumenta rápidamente de tamaño puede indicar una hemorragia en el interior de un adenoma benigno. Los nódulos múltiples del tiroides implantados en un bocio difuso hacen pensar más bien en una tiroiditis linfocítica (enfermedad de Hashimoto), que en un cáncer. Si un lóbulo está aumentado de tamaño y el otro no puede ser palpado, se debe pensar en hemiagenesia del tiroides. Otros signos clínicos, que no se corresponden con el cáncer del tiroides son: el nódulo blando, circunscrito (rasgo frecuente del quiste benigno), un dolor agudo en un nódulo tiroideo hace pensar en un proceso hemorrágico o inflamatorio; sin embargo, se debe tener presente que el carcinoma del tiroides conduce, a veces, a necrosis y hemorragias, produciendo un nódulo blando y doloroso.

Una glándula de consistencia firme, en toda su extensión, es frecuente debida a tiroiditis linfocítica. La presencia de adenopatía en el itsmo del tiroides hace sospechar en cáncer de esta glándula.

El carcinoma papilar es la variedad más frecuente en el niño y presenta un crecimiento más lento, puede afectar a un lóbulo o ser bilateral, origina metástasis a través de vasos linfáticos en ganglios regionales cervicales y, a veces, se encuentran las adenopatías antes que el tumor sea clínicamente evidente. Las metástasis por vía sanguínea son raras y las pulmonares pueden ocurrir en el 3 % de los casos (Fig.130.1).

El carcinoma folicular, raro en pediatría, tiene crecimiento lento, invade los vasos sanguíneos tempranamente y provoca metástasis a distancia, en especial a huesos y pulmones. La invasión linfática es rara y tienen afinidad por el yodo-131 en más del 50 % de los casos. Se considera que todo tejido tiroideo fuera de la línea media es metastático (Fig.130.2).

El carcinoma medular del tiroides (CMT) es de ocurrencia familiar y raro en niños, está frecuentemente asociado como componente del síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo II (NEM II a y b).

El carcinoma indiferenciado o anaplásico, es raro en niños, altamente maligno, invade tejidos y órganos vecinos (metástasis a distancia, frecuentes a hueso, hígado, pulmones).

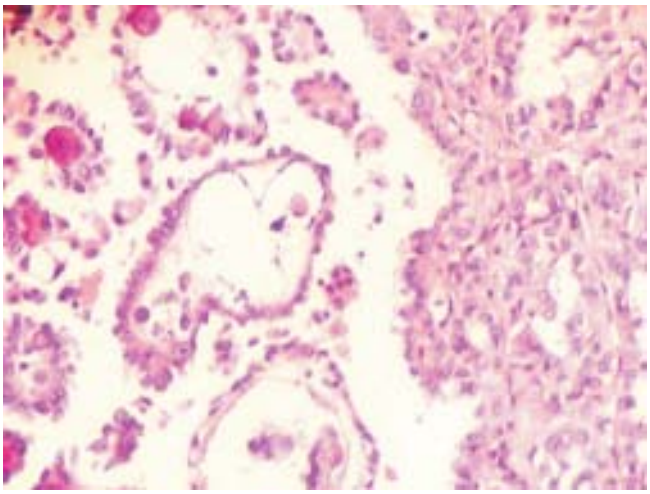


Fig. 130.1. Carcinoma papilar de tiroides. Papilas ramificadas. Alteraciones nucleares (cromatina finamente dispersa, dando aspecto claro).

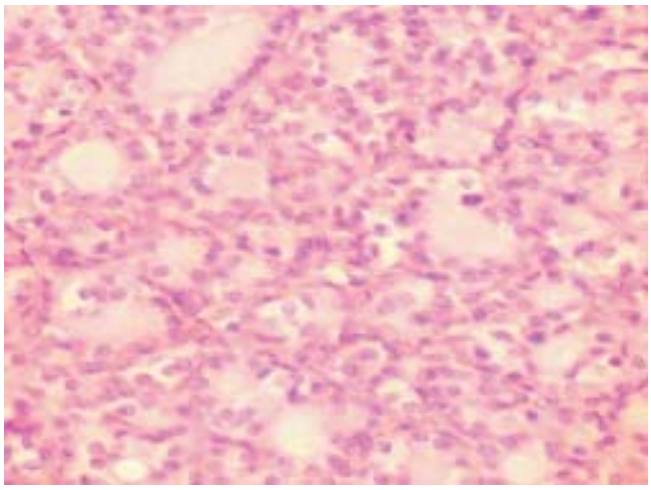


Fig. 130.2. Carcinoma folicular. Células bastante uniformes con folículos ricos en coloides (gran parecido al tiroides normal).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico del nódulo tiroideo, se realiza por inspección y palpación de la región anterior del cuello, aunque el diagnóstico de certeza de cáncer solo es posible por el examen histopatológico; otros estudios resultan útiles para el diagnóstico causal.

En todos los pacientes con nódulo único del tiroides, debe precisarse antecedentes de irradiación de la cabeza o cuello, de enfermedad tiroidea y su tratamiento, modo de comienzo del nódulo, si es solitario o en un bocio multinodular, tiempo de evolución, patrón del crecimiento, tamaño, consistencia, situación del nódulo con respecto a la glándula, adherencia a tejidos vecinos. Precisar la presencia de síntomas locales (dolor, disfagia), alteraciones de la piel que recubre al nódulo y la existencia de adenopatías cervicales o supraclaviculares. Los antecedentes de edad menor de 7 años, nódulo solitario de crecimiento rápido (1 a 4 meses), diámetro mayor de 4 cm, consistencia dura, doloroso, adherencia a tejidos vecinos, presencia de signos compresivos (disfagia, disnea y disfonía) y adenomegalias regionales, hacen aumentar la sospecha de malignidad.

Estudios que se deben indicar:

La ecografía del tiroides es de gran utilidad para confirmar un nódulo que no se haya podido delimitar bien al examen físico (nódulos incluso menores de 1 cm de diámetro), permite saber si el nódulo se asienta en una zona sana o no, si es solitario o múltiple, pero lo principal es que permite diferenciar los nódulos sólidos de los quísticos; las lesiones quísticas, por lo general, son más benignas, se producen por necrosis y degeneración de nódulos previos. Una lesión sólida es potencialmente maligna, así como la sólida-quística, los quistes tienen solo del 1 al 7 % de posibilidad de ser malignos. La ecografía es útil también para valorar el tamaño del nódulo durante el tratamiento.

La gammagrafía preoperatoria del tiroides (yodo-131, 123 o tecnesio 99), es útil para valorar las características funcionales y autonomía del nódulo y permite clasificarlos en frío, fresco, tibio y caliente. La captación del yodo-131 es menor (frío y fresco), igual (tibio) o mayor (caliente) que el resto de la glándula. La malignidad es mayor en los nódulos fríos y frescos (que deben ser considerados como similares para fines prácticos), menor en los calientes, los tibios están en situación intermedia.

Los nódulos fríos o frescos en región anterior o posterior pueden aparecer como tibios por la presencia de tejido tiroideo normal por delante o detrás del nódulo, por lo que deberá hacerse una vista oblicua. Un nódulo frío menor de 8 mm no se detecta por gammagrafía (no detecta nódulos menores de 1 cm) El I-123 es el ideal, tiene mayor poder de resolución y aporta dosis radioactivas menores que el I-131, pero su disponibilidad clínica es escasa.

La gammagrafía permite ver si el nódulo es autónomo o TSH dependiente, tras la prueba de inhibición con T3 (dosis oral de T3 de 25 microgramos, 3 veces al día, por 7 a 10 días) y se realiza nuevo gammagrama. En caso de ser autónomo, mantiene la captación de yodo radioactivo, pero si es TSH dependiente, disminuye la captación y tamaño. En la actualidad, para evitar la segunda dosis de yodo y la administración de T3, se puede sustituir por la supresión de los niveles de TSH (RIA) o por falta de respuesta a la estimulación con TRH.

La gammagrafía posTSH exógena, da la posibilidad de mostrar la ausencia de tejido tiroideo contralateral, en la hemiagenesia del tiroides, mientras que en el nódulo caliente autónomo (que mantiene inhibida el resto de la glándula), el tejido tiroideo normal suprimido se hará evidente.

Los rayos X de tórax permiten ver si existe metástasis en el pulmón, los rayos X de cuello, para constatar la presencia de calcificaciones en el cuello (cuerpos psanomatosos) o imágenes compresivas por el tumor (desplazamiento traqueal). Las metástasis pulmonares aparecen como infiltrados miliares difusos o nodulares situados principalmente en las bases pulmonares. Otras localizaciones de metástasis incluyen huesos largos, mediastino y cráneo.

La biopsia con aguja fina del tiroides (BAAF) del nódulo permite obtener material para estudio microscópico; se deben hacer más de 6 pases de aguja en distintas direcciones, raramente da falso-positivo, sus principales limitaciones son la existencia de aproximadamente 9 % de falsos-negativos y la imposibilidad de distinguir entre un carcinoma folicular bien diferenciado y un adenoma folicular altamente celular y de cápsula poco definida (la BAAF no muestra invasión capsular y vascular), ambos son interpretados por el patólogo como sospechosos y el nódulo debe ser extirpado.

La aspiración de líquido del quiste de la glándula, sirve como diagnóstico y tratamiento.

La laringoscopia nos permite detectar parálisis de las cuerdas vocales.

Los estudios de la función tiroidea (TSH, T3, T4 y anticuerpos tiroideos) son útiles para conocer su estado, cuando la causa del nódulo es una tiroiditis linfocítica crónica, puede hallarse la T4, T3 baja y TSH aumentada y los anticuerpos tiroideos pueden estar presentes. El carcinoma tiene casi siempre una función tiroidea normal.

La tiroglobulina sérica (marcador tumoral), con frecuencia tiene sus niveles aumentados en los tumores diferenciados (carcinomas papilar, folicular) y retornan a la normalidad con la exéresis quirúrgica del tumor. En el anaplásico y en el medular los niveles son normales o bajos. Puede aumentar en procesos benignos (tiroiditis, Graves-Basedow).

Es útil en el seguimiento del carcinoma tiroideo tratado y en la detección de metástasis.

El estudio de calcitonina basal y posestimulación con pentagastrina, permite ver si está elevada, como se observa en el carcinoma medular del tiroides (CMT), también puede hacer el diagnóstico de esta entidad, aún antes de dar manifestaciones clínicas (importante en su detección de casos familiares).

El diagnóstico diferencial del cáncer del tiroides se hace con: los adenomas benignos, quistes de la glándula, branquiales o del conducto tirogloso (son blandos), agenesia de un lóbulo con hipertrofia del lóbulo contralateral, tiroiditis linfocítica crónica y abscesos.

PRONÓSTICO

Los factores pronósticos más importantes que se deben valorar son: la edad de diagnóstico (en menores de 8 años el pronóstico es peor), la variedad histológica del tumor y su extensión y tamaño. El carcinoma papilar es el menos agresivo de todos los tipos de neoplasias tiroideas por su crecimiento lento y las metástasis vía sanguínea son raras. La causa de muerte más frecuente de los carcinomas tiroideos es por metástasis pulmonares.

TRATAMIENTO

En los casos en que el nódulo del tiroides, ni por sus características clínicas, ni por los complementarios, sea sospechoso de malignidad, puede ensayarse la terapéutica de supresión con 0,2 a 0,3 mg diarios de L-tiroxina sódica (2 microgramos/kg/día). Los nódulos que continúan creciendo pasados los 6 meses, o que no reducen su tamaño en el 50 % deben ser extirpados. Está indicada la cirugía de inicio cuando el nódulo es de consistencia dura o ha crecido rápidamente, existe evidencia de compresión traqueal, afectación de cuerdas vocales o hay aumento de los ganglios linfáticos adyacentes. En los menores de 7 años debido a la alta mortalidad por cáncer del tiroides diferenciado, hace que la conducta de elección sea la cirugía.

La intervención quirúrgica indicada en un primer tiempo es la hemitiroidectomía con itsmectomía acompañada de un estudio histopatológico transquirúrgico. De ser positivo, este obliga a completar la tiroidectomía y extirpar todas las adenomegalias existentes. Si el estudio posterior de la pieza quirúrgica demuestra existencia de cáncer (en caso de biopsia transquirúrgica negativa), se procederá a un segundo tiempo quirúrgico para completar la tiroidectomía total y resecar ganglios linfáticos regionales.

La tiroidectomía total está indicada también en aquellos pacientes en que se comprueben metástasis cervicales, sin que el estudio de la glándula demuestre alteraciones.

Una vez realizada la tiroidectomía total (en 1 ó 2 tiempos) se indica a la semana de operado un gammagrama del tiroides, el cual puede presentar áreas captantes o no. Si hay zonas captantes, se indicará tratamiento con yodo reactivo a dosis necesaria, para completar tiroidectomía con radioyodo. Si no hay tejido captante, se espera 1 mes y al cabo de este se hace nuevo gammagrama, si indica zonas captantes, estamos en presencia de metástasis y se indica tratamiento con yodo radioactivo, comenzando a los 7 días con hormonas tiroideas a dosis supresivas por vida, con niveles indetectables de TSH (RIA) o inferior al valor normal, los controles hormonales cada 6 a 12 meses con determinación de tiroglobulina son obligatorios.

El gammagrama evolutivo de estos pacientes se hará cada 6 meses el primer año; cada 1 año los siguientes 5 años, y posteriormente cada 3 a 5 años. Antes de realizar el gammagrama, debe suspenderse el medicamento con

hormonas tiroideas 6 semanas antes. La elevación de la tiroglobulina sérica después de la tiroidectomía y el tratamiento con yodo radioactivo indica la presencia de tiroides residual o metástasis. El gammagrama de la zona del tiroides o de áreas sospechosas de existir metástasis y la radiografía del tórax o de áreas igualmente sospechosas son de gran utilidad evolutiva.

De existir metástasis, se le administrará al paciente yodo radioactivo y a los 7días se inicia de nuevo el tratamiento supresivo con hormonas tiroideas hasta nueva evaluación.

Si se establece el diagnóstico de carcinoma indiferenciado debe practicarse tiroidectomía total seguida de radioterapia y quimioterapia. El estudio evolutivo con yodo radioactivo no está indicado porque este carcinoma no capta el radioyodo. La administración de hormonas tiroideas previene el hipotiroidismo, por lo que debe administrarse dosis sustitutivas.

En los carcinomas medulares del tiroides después de realizar la tiroidectomía y la extirpación de las posibles metástasis del cuello, quimioterapia o radioterapia, debe indicarse el estudio de hormonas tiroideas sustitutivas y seguimiento del paciente con calcitonina sérica. El uso del yodo-131 para detectar metástasis no es útil.

Bibliografía

Dvonakova S, Vaclavikova E, Sykorova V, Duskova J, Vlacek P, Ryska A, Novak Z,Bendlova B. New multiple somatic mutation in the RET protooncogene associated with sporadic medullary thyroid carcinoma, Thyroid 2006;16 (3):311-16

Guell, R. Carcinoma del tiroides en Enfermedades endocrinas en niños y adolescentes., Capitulo 8, Permanyer Publicaciones, Barcelona, España, 1998

Patel KN, Singh B. Genetis consideration in thyroid cancer. Cancer Control 2006;13 (2):111-8

Kondo T, Ezgat S, Asa SI. Pathogenic mechanism in thyroid follicular cell neoplasia. Nat Rev Cancer 2006;6 (4):292-306

Piñeiro R, Cáncer del tiroides. En: Tomo 3 Libro I de Pediatría (Capítulo de hematología y oncología) páginas 96-100, Editorial Pueblo y Educación, Ciudad Habana, 1997.

Passler C, Scheuva C, Prager G, Kacnivek K, Kasever K, Zettining G, Niederle B.

Prognostic factor of papillary and folicular thyroid cancer . Differences in an Iodine replete endemic goiters region. Endocr Relat Cancer 2004;11(1):131-9

Riesco-Isaguirre C, Gutierrez-Martínez P, García Cabezas MA, Nital M, Santiesteban P. The oncogen BRAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma dur to impairment of Na /I targeting to the membrane. Endocrinol Relat Cancer 2006;13 (1):257-69

Trovisco V, Soares P, Sobrinho-Simoes M. B RAF mutation in the ethiopathogenesis, diagnosis, and prognosis of thyroid carcinoma. Human Pathol 2006; 37(7):781-6

Hung, W, Sarlis N. Current controversies in the management of paediatric patient with well differentiated nonmedularry thyroid cancer. A review. Thyroid 2002; 12(8):683-696.

Capítulo 131

Tumores gonadales

María Caridad González Carrasco

Tumores de ovario

Los tumores de ovario constituyen un grupo heterogéneo de tumores que pueden ser benignos o malignos y que incluyen una gran variedad histológica. La mayoría de los tumores gonadales que se diagnostican en la infancia son benignos (representados por los quistes dermoides y quistes foliculares) más comunes en la etapa neonatal y período puberal por el influjo hormonal. Del 30 al 40 % son neoplasias malignas, las cuales representan solo alrededor del 1al 2 % de todas las neoplasias malignas en la infancia, constituyendo el 80 % de todos los tumores del sistema genital en la población menor de 15 años. A diferencia de lo que ocurre en la población femenina adulta, donde predominan los tumores de estirpe epitelial (de los cuales el 80 % son carcinomas), en la niñez predominan los tumores derivados de las células germinales (40 %), siendo diagnosticados con mayor frecuencia los teratomas, disgerminomas, y tumor de senos endodérmicos.

Pueden ser diagnosticados a cualquier edad, pero tienen un pico máximo de incidencia en la adolescencia, entre 10 y 14 años con más del 50 % de los casos, el 30 % se presenta en niñas entre 5 y 9 años y el resto por debajo de los 5 años; son muy raros por debajo del año de edad. Los ovarios también pueden ser sitio primario o secundario de otras neoplasias.

ETIOPATOGENIA Y GENÉTICA

Se han reportado asociaciones de neoplasias ováricas con determinados síndromes genéticos, el gonadoblastoma o disgerminoma mixto con disgenesia gonadal (46 XY), la ataxiatelangiectasia ha sido reportada asociada al gonadoblastoma y disgerminoma, el tumor de células de la granulosa con el síndrome de Peutz-Jegher. El síndrome del nevus basocelular, que además de presentar en la infancia carcinomas basocelulares y mayor incidencia de meduloblastomas, se asocian a tumores de ovarios del tipo del fibroma y fibrosarcoma. También se han reportado asociaciones de la enfermedad de Ollier- Encondromatosis y el síndrome de Maffucci-Encondromatosis, hemangiomas con tumores de células germinales.

Nuevas tecnologías han permitido un mejor conocimiento de la genética y mecanismos moleculares que intervienen en el desarrollo de tumores de células germinales, como cambios estructurales cromosómicos

que han sido reportados de forma más frecuente en cromosomas 1 y 12, pero también en los cromosomas: 5, 7, 9, 17, 21 y 22. La presencia de isocromosomas (cromosoma 12) ha sido identificada en muchos de los subtipos histológicos de células germinales con regularidad. Estudios del cariotipo de líneas celulares de ovario y testículo han demostrado el origen de estos tumores antes de la primera división meiótica y se conoce que el genoma en el brazo corto del cromosoma 1 puede duplicarse o perderse. También han sido reportadas asociaciones de tumores de células germinales con sarcomas de hueso o partes blandas en un mismo paciente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En estadios tempranos los tumores de ovario no presentan signos y síntomas específicos, pueden referirse síntomas como náuseas, dispepsia, molestias abdominales bajas, signos vagos que a menudo son ignorados por el paciente o el facultativo.

El dolor abdominal es el síntoma de presentación más frecuente (80 % de los pacientes lo refieren), puede ser un dolor recurrente o intenso, agudo, que puede simular incluso un abdomen quirúrgico. Otros síntomas o signos que se recogen son:

- Masa abdominal palpable, acompañada de dolor o no, que impresiona descansar en la excavación pelviana de contorno redondeado, consistencia firme y dura o renitente si es quístico.
- Síntomas gastrointestinales acentuados con náuseas y vómitos frecuentes.
- Síntomas como disuria, frecuencia urinaria, constipación cuando se produce compresión de vejiga o recto.
- Trastornos del ciclo menstrual como amenorrea o hiperpolimenorrea.
- Sangramiento o flujo vaginal anormal.
- Signos físicos de precocidad sexual y crecimiento corporal acelerado que pueden alertar sobre la posible existencia de una tumoración de ovario.

Una vez hallada una masa anexial es necesario realizar:

- Historia clínica detallada, insistiendo en los antecedentes, síntomas y su tiempo de evolución.
- Examen físico completo, incluyendo tacto rectal y palpación del abdomen más profunda con paciente relajada y recto vacío, precisando los siguientes elementos: si las masas son sólidas, fijas o libres, su superficie y consistencia, revisar el saco de Douglas, precisar en abdomen si existe distensión abdominal, ascitis, adenomegalias, mensurar el tumor, verificar si existen visceromegalias asociadas, signos de pubertad precoz
- Indicar estudios imagenológicos para confirmar masa palpable, localización específica, precisar sus características, si es sólida, quística o compleja, presencia de calcificaciones, relación con estructuras vecinas así como extensión de la enfermedad, se incluyen:US abdominopélvico (puede ser transvaginal en pacientes que ya han iniciado la actividad sexual), que suele ser un método seguro y no invasivo y que ofrece numerosos datos, TAC de igual localización, ayuda a definir el sitio de origen específico, extensión del tumor, presencia de calcificaciones o grasas y enfermedad metastásica, rayos X de tórax para descartar metástasis a distancia en mediastino y/o pulmón, gammagramas óseos para descartar metástasis óseas (Figs. 131.1, 131.2 y 131.3).
- Indicar complementarios como: Hemograma completo, perfil renal y hepático, coagulograma, dosificación de alfafetoproteína sérica (AFP) y gonadotropina coriónica humana subunidad B sérica (GCH) antes de la cirugía, en el líquido ascítico, si existe, durante la cirugía y luego durante el tratamiento, LDH y FAL.
- La confirmación histológica se realiza a través de la toma de muestra de tejido por biopsia con aguja fina siempre que sea posible, que luego se confirmará con el examen del tejido tumoral extraído durante el acto quirúrgico.

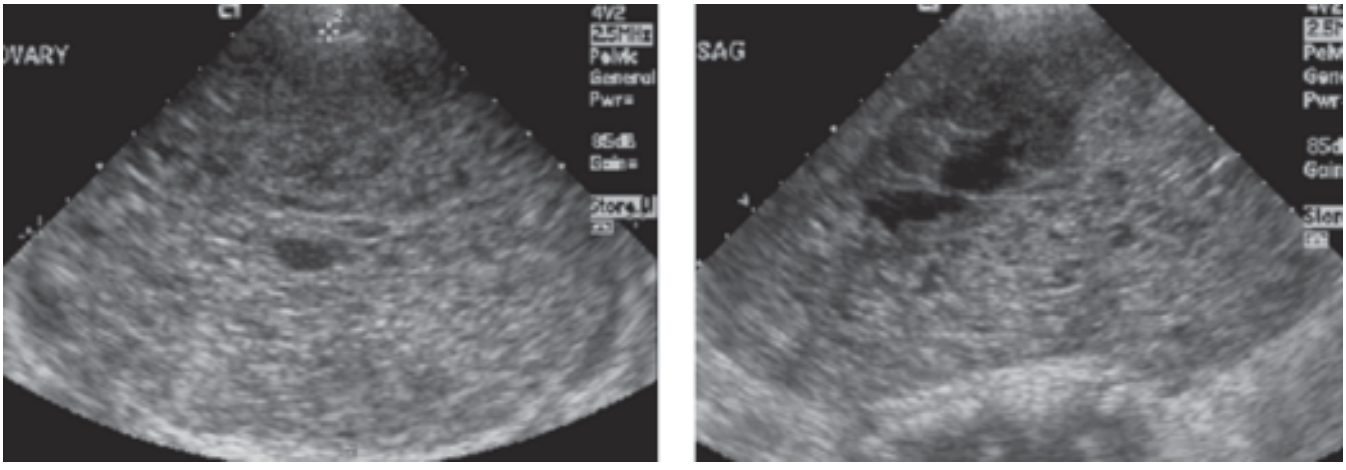


Fig. 131.1. Ultrasonido abdominopélvico: donde se muestra masa tumoral sólida pélvica predominantemente compleja.

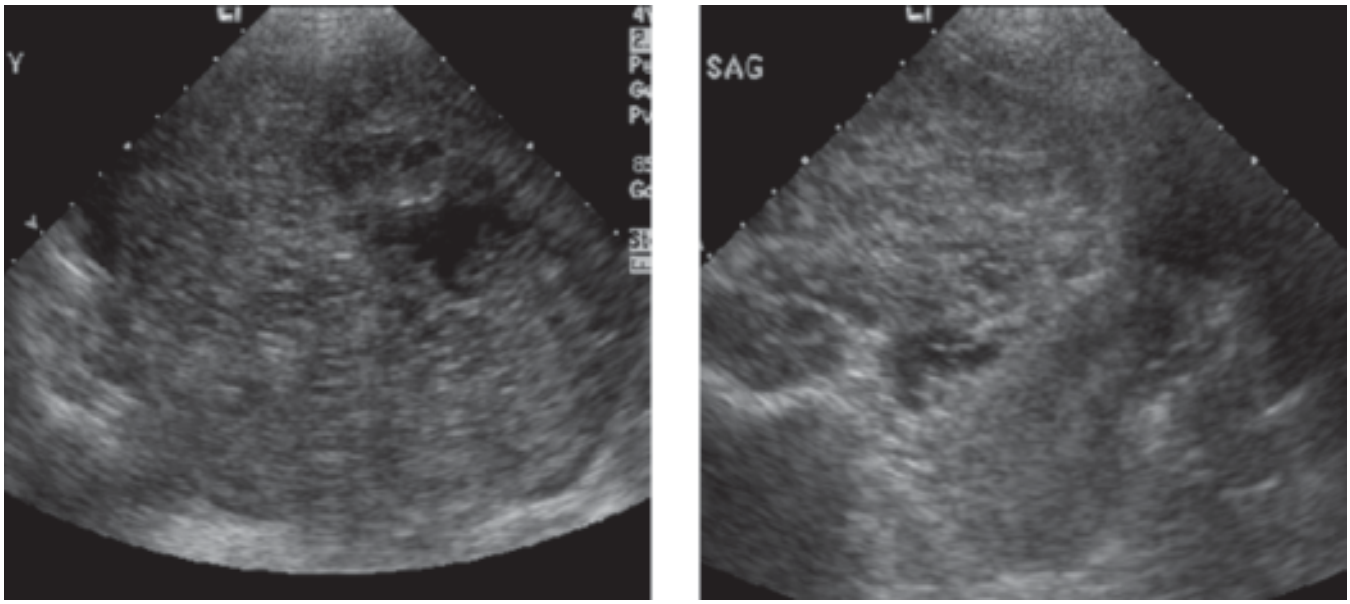


Fig. 131.2. Ultrasonido abdominopélvico: masa tumoral desplazando el útero.

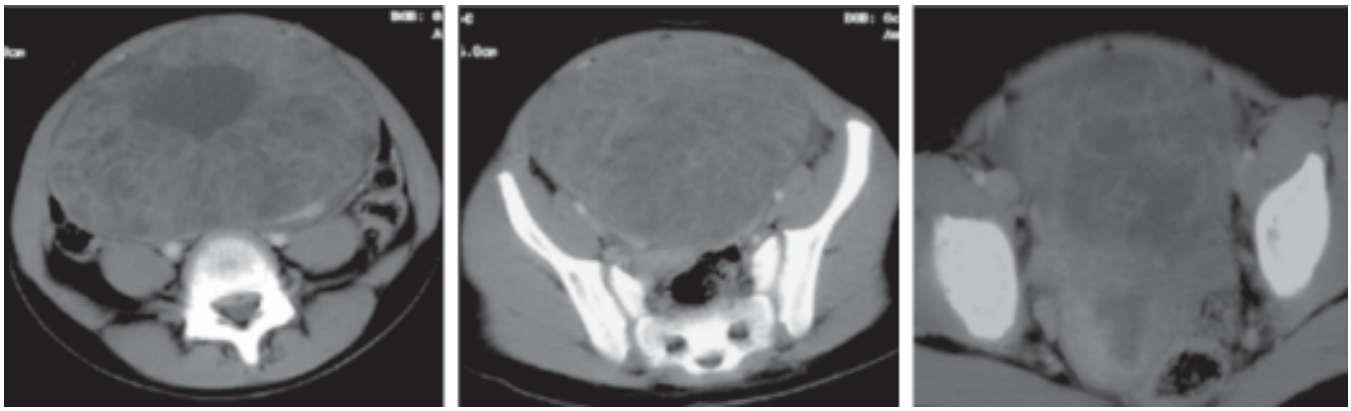


Fig. 131.3. TAC de abdomen: masa compleja abdominopélvica desplazando vejiga y útero, comprimiendo VCI.

Una masa anexial en una muchacha premenárquica por demás compleja, sólida por US debe considerarse maligna y es usualmente indicación de cirugía.

El diagnóstico diferencial se debe realizar con: quistes de ovario benignos, apendicitis, embarazo normal o tubárico, abceso pélvico, además con otros procesos o entidades como sarcomas pélvicos, linfomas o patologías capaces de provocar pubertad precoz cuando se presentan de esta forma, ya sea isosexual o heterosexual.

Generalmente, los tumores de ovario se diseminan por contigüidad a órganos vecinos, por vía linfática a linfonodos paraaórticos, pélvicos, ilíacos, inguinales, también se reporta la diseminación transperitoneal y a través de la vía hematógena a órganos más distantes.

ESTADIOS CLÍNICOS

El sistema de estadiaje para cáncer de ovario en adultos desarrollada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), fue adecuada para proporcionarla como una referencia para los tumores de ovario en la edad pediátrica. Las categorías están basadas en hallazgos clínicos y quirúrgicos, incluyendo análisis citológicos de exudados de peritoneo y tórax. Una modificación de este complejo sistema desarrollado por la FIGO es la clasificación en estadios CCSG/POG que refina dicho método, ya que ofrece otros datos de valor pronóstico como:

- Alto riesgo de recurrencia del tumor en pacientes con exudados peritoneales positivos.

- La utilidad de los marcadores tumorales como valor predictivo (pérdida del impacto del pronóstico negativo) de la gliomatosis peritoneal, si solo el tejido maduro glial está presente.

Clasificación en estadios según FIGO

Estadio	Extensión de la enfermedad
I	• Crecimiento limitado al ovario.
IA	• Crecimiento limitado a un ovario, no ascitis, no tumor en la superficie externa, cápsula intacta.
IB	• Crecimiento limitado a ambos ovarios, no ascitis, no tumor en la superficie externa, cápsula intacta.
IC	• Tumor en estadio IA, IB, pero con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, o con ruptura de la cápsula o con ascitis que con tiene células malignas, o con líquido peritoneal positivo.
II	• Crecimiento en uno o ambos ovarios con extensión pélvica.
IIA	• Extensión o metástasis a útero o trompas.
IIB	• Extensión a otros tejidos pélvicos.
IIC	• Tumor en estadio IIA, IIB, pero con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, o con ruptura de la cápsula o con ascitis que con tiene células malignas, o con líquido peritoneal positivo.
III	• Tumor que afecta uno o ambos ovarios con implantes peritoneales en la pelvis o nódulos retroperitoneales o inguinales positivos o metástasis a superficie del hígado o tumor limitado de la pelvis verdadera, pero histológicamente se extiende a intestino delgado o omento.
IIIA	• Tumor cuyo crecimiento se limita a la pelvis verdadera con ganglios negativos, pero con confirmación histológica de sangramiento microscópico en la superficie peritoneal abdominal.
IIIB	• Tumor que afecta uno o ambos ovarios con siembra confirmada histológicamente a la superficie peritoneal, que no exceden los 2 cm de diámetro, ganglios negativos.
IIIC	• Siembra abdominal mayor de 2 cm de diámetro o ganglios inguinales o retroperitoneales positivos.
IV	• Crecimiento que afecta a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia, si el exudado pleural está presente y la citología es positiva se categoriza como estadio IV.

Clasificación en estadios (CCSG/ POG)

Estadio	Extensión de la enfermedad
I	• Limitado al ovario (ovarios). • Lavado peritoneal negativo de células malignas. • No extensión de la enfermedad más allá de los ovarios confirmados por clínica, US, rayos X e histología. • Los implantes peritoneales de tejido glial no cambia el estadio para uno más avanzado. • Los marcadores son normales después de operado o tratado y ha transcurrido su vida media (AFP-5 días, GCH-16h).
II	• Ganglios linfáticos positivos = 2 cm). • Tejido microscópico tumoral residual. • Lavado peritoneal negativo de células malignas. • Implantes peritoneales de tejido glial no cambia el estadio para uno más avanzado. • Marcadores tumorales pueden ser positivos o negativos.
III	• Metástasis en ganglios linfáticos (>2 cm). • Tejido residual demostrado microscópicamente o por biopsia. • Infiltración tumoral contigua a órganos vecinos (mesenterio, intestino, vejiga). • Lavado peritoneal positivo de células malignas. • Marcadores tumorales positivos o negativos.
IV	• Metástasis en órganos distantes, incluido el hígado.

HISTOPATOLOGÍA Y BIOLOGÍA

El conocimiento de la embriología y anatomía del ovario es fundamental para entender los diferentes tipos de tumores que se originan en este órgano. Estos tumores son semejantes a los diferentes tipos de células que están presentes durante su desarrollo: epitelial celómicas, mesenquimales, mesonéfricas y células germinales.

Por tanto, los tumores de ovarios se ubican en una de las 3 categorías siguientes:

- Tumores de la superficie epitelial.
- Tumores del estroma del cordón sexual.
- Tumores de células germinales.

De acuerdo con las estructuras anatómicas de las cuales el tumor presumiblemente se origina. Cada categoría incluye múltiples subtipos y se pueden presentar combinaciones de estos diferentes subtipos, los que se denominan mixtos (Fig.131.4).

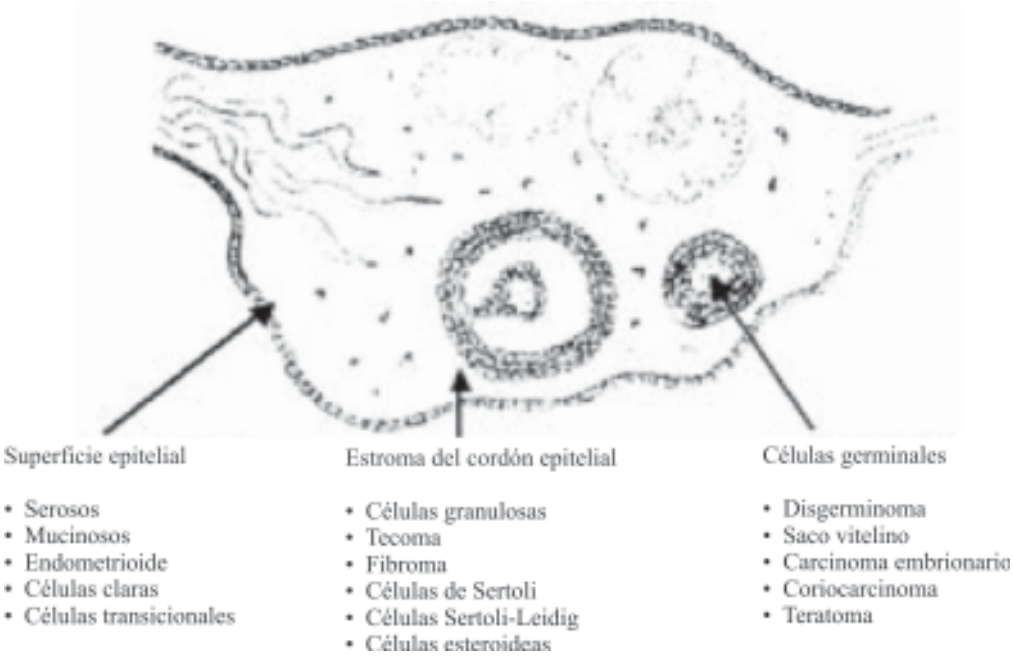


Fig. 131.4. Origen de los 3 principales tipos de tumores de ovario.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Este sistema de clasificación está basado en la histogénesis de los tumores de ovario, fue realizada en 1973 con la publicación de la Clasificación de Tumores de Ovario de la Organización Mundial de la Salud (WHO). Esta clasificación fue actualizada en 1999 y fue aprobada por la Sociedad Internacional de Patología y Ginecología.

WHO - Clasificación histológica de los tumores de ovario

1. Tumor de la superficie epitelial		
1.1. Tumores serosos:	- benigno	
	- borderline	
	- malignos	
1.2. Tumores mucinosos:	- tipo endocervical	- benigno
	- tipo intestinal	- borderline
		- malignos
1.3. Tumores endometrioides:	- benigno	
	- borderline	
	- malignos	
1.4. Tumores de células claras:	- benigno	
	- borderline	
	- malignos	
1.5. Tumor de células transicionales:	- Tumor de Brenner	
	- Tumor de Brenner de malignidad intermedia	
	- Tumor de Brenner maligno	
	- Carcinoma de células transicionales (tipo no Brenner)	
1.6. Tumor de células escamosas		
1.7. Tumor epitelial mixto:	- benigno	
	- borderline	
	- malignos	
1.8. Carcinoma indiferenciado		

2. Tumores del estroma del cordón sexual
2.1. Tumor de células de la granulosa y del estroma: - Tumor de células de la granulosa
- Tecoma
- Fibroma
2.2. Tumores de células de Sertoli: - Androblastomas
- Bien diferenciadas
- Tumor de células de Sertoli-Leydig de diferenciación intermedia
- Tumor de células de Sertoli-Leydig poco diferenciado (sarcomatoide)
2.3. Tumor del cordón sexual y túbulos anulares
2.4. Ginandroblastoma
2.5. Inclasificados
2.6. Tumores de células esteroideas (lipoides): - Luteoma estromal
- Tumor de células de Leydig
- Inclasificado
3. Tumor de células germinales
3.1. Disgerminoma
3.2. Tumor de saco vitelino (tumor de senos endodérmicos): - tumor vitelino polivesicular
- tumor hepatoide
- tumor glandular
3.3. Carcinoma embrionario
3.4. Poliembrioma
3.5. Coriocarcinoma
3.6. Teratoma: - inmaduro
- maduro
- monodermal
- células germinales mixtas
4. Gonadoblastoma
5. Tumor de células germinales del estroma del cordón sexual - tipo no gonadoblastoma
6. Tumor de rete ovárico
7. Tumor mesotelial
8. Tumores misceláneos y de origen incierto
9. Enfermedad trofoblástica gestacional
10. Tumores de partes blandas no específicos de ovario
11. Linfomas malignos, leucemias y plasmocitomas
12. Tumores no clasificados
13. Tumores secundarios metastáticos
14. Lesiones semejan tumores

Tumores de células germinales

Son tumores que se derivan de las células germinales primordiales, incluye subtipos benignos y malignos. Más de la mitad de los tumores que se desarrollan en niños y adolescentes son de origen germinal y un tercio de ellos son malignos, representando del 3 al 7 % de ellos. Pueden ocurrir desde el período neonatal hasta la adultez. La mayoría son benignos (representados por el teratoma quístico maduro y los quistes dermoides). Se ha reportado mayor incidencia en algunas partes de Asia y África.

Debido a que los tumores de células germinales se derivan de las células pluripotenciales, ellos pueden verse anticipados o asociados con una variedad de productos intracelulares o extracelulares que sirven como marcadores tumorales, y cuyo rol está muy bien establecido:

- Oncofetoproteínas que incluye la alfafetoproteína (AFP) y gonadotropina coriónica humana subunidad beta (GCH-B).
- Enzimas celulares como la deshidrogenasa láctica sérica (LDH) y la fosfatasa alcalina (FAL) cuyos

niveles al diagnóstico pueden estar elevados en algunos subtipos histológicos, tienen valor pronóstico y sirven para evaluar la respuesta al tratamiento.

A continuación se describirán de forma breve los tumores germinales más frecuentes en la edad pediátrica:

Disgerminoma. Se origina en las células germinales primordiales de la gónada, antes de la diferenciación sexual y muestra una sorprendente similaridad al seminoma testicular. Representan menos del 2 % de los tumores de ovario y solo del 3 al 5 % de los tumores malignos, constituye uno de los tumores de células germinales malignos más comunes en niñas, tiene un pico máximo de incidencia en la pubertad y adolescencia. Son tumores sólidos y del 10 al 20 % son bilaterales, rara vez se manifiestan acompañados de síntomas endocrinos.

Suelen ser encapsulados, de pequeño tamaño o llegar a alcanzar gran volumen, su cápsula es susceptible de romperse y provocar diseminación tumoral. Tienen tendencia a ser localizados, se diseminan tardíamente y primariamente a través del sistema linfático a ganglios paraaórticos, mediastinales y supraclaviculares, también por vía hematógena a sitios distantes. Niveles altos de deshidrogenada láctica sérica (LDH) han sido asociados a este tumor, por lo que puede ser usada su dosificación como marcador tumoral.

Histológicamente está formado por células claras, voluminosas con núcleo central, dispuestas en capas o bandas dentro de un estroma fibroso, presentan infiltración por linfocitos maduros y pueden observarse focos de carcinoma embrionario y teratoma quístico.

El tratamiento de elección es quirúrgico: salpingooforectomia unilateral o bilateral según la localización. Es un tumor muy radiosensible, por lo que en caso de siembra peritoneal o enfermedad avanzada puede complementarse con radioterapia (RDT abdominal). La quimioterapia (QT) combinada por esquemas, han mejorado los resultados terapéuticos en los casos de siembra peritoneal y en las recaídas. Se usan esquemas que combinan: vincristina (VCR), ciclofosfamida (CFM) y actinomicina D (ACTD)-(VAC) o con bleomicina (BLEO), cisplatino (PT) y CFM-(BLEO-PAC) .

El pronóstico suele ser bueno y se logra hasta 100 % de curación en el estadio I de la enfermedad y del 75 al 90 % en estadios más avanzados, el pronóstico se ensombrece cuando la cápsula del tumor se rompe y se produce siembra peritoneal.

Teratoma. Son tumores formados por células derivadas de más de 1 de las 3 capas embrionarias primitivas (ectodermo, mesodermo y endodermo). Es probablemente el miembro más controversial del grupo de los tumores de células germinales. Histológicamente pueden ser maduros (benignos) o inmaduros (malignos) o mixtos. El teratoma inmaduro representa del 8 al 10 % de las neoplasias ováricas malignas, puede ocurrir en edades tempranas de la vida, pero suelen ser más frecuentes en el segundo decenio de la vida. Estas lesiones pueden ser unilaterales, grandes, sólidas, multiquísticas, puras o mixtas, en este último aparecen otros tipos de células germinales (Fig.131.5).

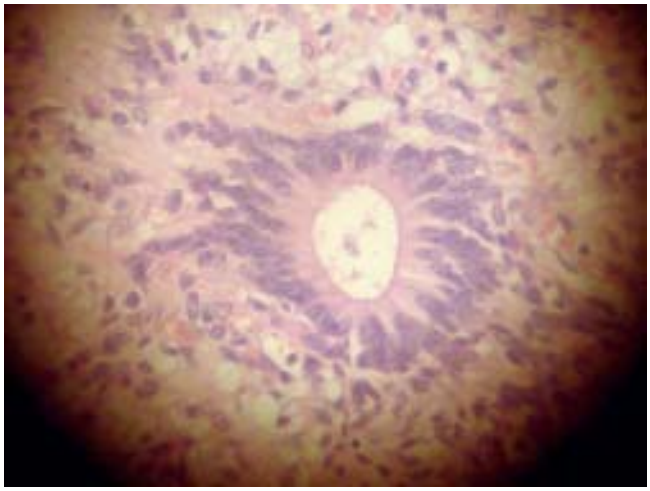


Fig. 131.5. Teratoma de ovario.

Es un tumor altamente maligno. Microscópicamente se incluyen en varias categorías, según el grado de inmadurez y la presencia de neuroepitelio, lo cual influye en el pronóstico, además de la extensión de la enfermedad:

Grado 0: Todo el tejido es maduro, no actividad mitótica: - teratoma benigno.

Grado I: Cierta inmadurez, alguno o ningún foco de neuroepitelio (no más de uno).

Grado II: Inmadurez presente, áreas de neuroepitelio que no exceden de 3 por campo.

Grado III: Inmadurez acentuada, presenta 4 o más focos de neuroepitelio por campo.

Los teratomas con componentes malignos, mixtos, contienen uno o más de otros tumores de células germinales (germinoma, coriocarcinoma, tumor de senos endodérmicos o carcinoma embrionario), en adición al tejido maduro o inmaduro.

El teratoma inmaduro exhibe conducta maligna con rápido crecimiento, por diseminación directa metastatiza la superficie peritoneal, el diafragma y órganos abdominales y metastatiza primariamente a través del sistema linfático a ganglios paraaórticos y mediastinales, y por vía hematógena a pulmones y otros órganos distantes.

El tratamiento incluye la cirugía como primera opción: salpingooforectomía, debiéndose eliminar al máximo el tejido tumoral visible, asociado a PQT con mejores

resultados. Los esquemas más efectivos son VAC, VAC y adriamicina (VACA) y el BLEO-PAC. Estos esquemas han mejorado el pronóstico y han incrementado la curación y sobrevida de los pacientes. La sensibilidad a la RDT es moderada, pero se puede considerar como opción en pacientes con enfermedad avanzada de inicio o en recaídas asociadas a la PQT.

Tumor de senos endodérmicos. Tumores que muestran una estructura celular parecida a la del saco vitelino primitivo (elementos vitelinos).

Son tumores altamente malignos, con alta mortalidad si no se manejan adecuadamente y de forma precoz. Tercer tumor maligno en orden de frecuencia, le sigue al disgerminoma y al teratoma inmaduro.

Este tumor puede originarse en otros sitios extragonadales y puede ocurrir en todas las edades pediátricas y mujeres jóvenes por debajo de los 20 años. Es un tumor productor de AFP, considerado como marcador tumoral de la enfermedad, no solo al diagnóstico sino también en el seguimiento del paciente.

El diagnóstico histológico está basado en la presencia de formaciones perivasculares de Schiller-Duval y de los cuerpos hialinos PAS positivos (diastasa resistente), aunque no son patognomónicos.

La forma de diseminación es similar a la descrita en el teratoma inmaduro.

Su pronóstico desfavorable de años atrás, ha cambiado con las terapias actuales de PQT.

El tratamiento consiste en cirugía: salpingooforectomía unilateral seguida de PQT, los esquemas utilizados son los mismos que para el teratoma inmaduro; el BLEO-PAC es el más efectivo. Son tumores pocos sensibles a las radiaciones ionizantes. La AFP debe ser dosificada antes de cada tratamiento y en el seguimiento posterior a largo plazo.

Carcinoma embrionario. Son tumores formados por células primitivas que semejan a las células embrionarias en desarrollo. Son considerados como el tipo menos diferenciado de los tumores de células germinales. Constituyen menos del 5 % de los tumores de ovario en la infancia, se presenta con mayor frecuencia entre los 12 y 14 años de edad.

Son tumores grandes, predominantemente sólidos, con gran variedad de apariencia y a menudo, unilaterales. Es un tumor productor AFP y GCH-B, con frecuencia se acompaña de manifestaciones endocrinas como pubertad precoz, hirsutismo y hemorragia genital anormal.

Son tumores altamente malignos que usualmente están diseminados de forma extensa dentro de la cavidad abdominal al diagnóstico, metastatizan precozmente y a través del sistema linfático.

El pronóstico, al igual que los tumores anteriores, ha mejorado con los tratamientos actuales.

El tratamiento consiste en cirugía: salpingooforectomía unilateral seguida de PQT intensa, lo que ha incrementado el índice de sobrevida de los pacientes.

Coriocarcinoma. Son tumores formados por elementos celulares de la placenta (llamados trofoblásticos). La gran mayoría de estos no están relacionados con la gestación (no gestacionales), y algunos se originan después del embarazo (gestacionales).

Es un tumor raro a cualquier edad y excepcional en la infancia.

Típicamente son sólidos y tienen una apariencia hemorrágica, generalmente unilaterales, a menudo mixtos con otros tumores de células germinales.

Secreta GCH pudiendo manifestarse con signos de pubertad precoz isosexual y sangramiento uterino anormal, sus niveles séricos pueden ser usados como marcador tumoral.

Son altamente malignos y localmente invasivos, se diseminan extensivamente en la cavidad abdominal y metastatiza precozmente. Los no gestacionales diseminan por vía linfática, mientras que los gestacionales primariamente por vía hematógena.

El tratamiento consiste en cirugía: salpingooforectomía unilateral seguida de PQT, esquema MAC (metotrexate (MTX), ADM y CFM), también otras drogas son efectivas como el etopósido, BLEO y CP. La sobrevida ha aumentado notablemente lográndose en muchos pacientes, sobre todo en la variedad gestacional.

Debe ser seguido con dosificación de GCH para determinar precozmente cualquier recaída.

Poliembrioma. Compuesta por células mesenquimatosas extraembrionarias es considerado una forma del carcinoma embrionario. Pueden ser puros o mixtos, con componentes de otros tumores de células germinales. Son tumores raros, pueden secretar AFP y GCH. El pronóstico depende del tipo de elemento maligno que predomine. El manejo terapéutico es semejante al de los tumores embrionarios.

Tumor de células germinales mixtas. Muchos de los tumores de células germinales en niños están compuestos por más de un tipo histológico, pueden contener elementos benignos y malignos (teratoma maduro e inmaduro) o elementos francamente malignos variados (germinoma, carcinoma embrionario, coriocarcinoma, o tumor de senos endodérmicos). Constituye el 20 % de las neoplasias germinales de ovario en niñas y adolescentes. Pueden secretar según el componente predominante, AFP y HBGC, útiles para el diagnóstico y evolución. Es importante realizar un diagnóstico correcto, pues del componente predominante dependerá el pronóstico y tratamiento.

Tumores del estroma del cordón sexual. Son tumores de ovario que se originan en las células del cordón sexual (células tecales, otras células estromales, células de la granulosa, células de Sertoli-Leydig). Representan aproximadamente del 8 al 10 % de los tumores de ovario y el 7 % de los tumores malignos de ovario en las edades pediátricas.

Son neoplasias de bajo grado de malignidad, se asocian a menudo a manifestaciones endocrinas como pubertad precoz isosexual, en casos raros, virilizacion sexual por producción de andrógenos. Pueden producirse recaídas tardías.

Histológicamente, se caracterizan por la presencia de cuerpos de Call-Exner, que son formaciones foliculares constituidas por células cuboideas o cilíndricas dispuestas alrededor de una cavidad pequeña con contenido eosinofílico, con patrón travecular, microfolicular, macrofolicular y sarcomatoso.

Son tumoraciones en las que se ha logrado hasta 90 % de curación.

El tratamiento consiste en cirugía, la salpingooforectomía suele ser curativa en tumores localizados. La PQT y RDT son efectivas en pacientes con enfermedad avanzada o en recaídas, también hay que considerar su uso en casos cuya histología muestre actividad amitótica intensa y marcada atipia. Las drogas más efectivas en estos tumores son la CFM, ACTD; 5 fluoracilo en esquemas combinados.

Tecoma. Tumores formados por células estromales que semejan las células de la teca, que normalmente rodean los folículos ováricos.

Son tumores muy raros en la infancia, ocurren generalmente en mujeres posmenopáusicas. Son sólidos usualmente unilaterales, que comúnmente se presentan con manifestaciones estrogénicas, incluyendo sangramiento uterino anormal, hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio. La mayoría son benignos y la exéresis quirúrgica suele ser curativa.

Fibroma. Tumores que se originan de células estromales formadoras de colágeno.

Son también raros en la infancia, comunes en mujeres de mediana edad y raro antes de los 30 años. Suelen ser sólidos, rara vez bilaterales. Se ha reportado su asociación al síndrome del carcinoma de células basales, conocido también como síndrome de Gorlin. Raramente están asociados a producción de hormonas. Casi todos son benignos y curables con exéresis quirúrgica. Los fibromas con aumento de la celularidad y proliferación celular (actividad mitótica) son raros y pueden seguir un curso maligno, estos se conocen como fibrosarcomas.

Tumores de las células de la granulosa. Están formados por células que se derivan de las células germinales que rodean los folículos ováricos.

Son tumores raros, se reconocen de 2 formas:

- Forma adulta: ocurre en mujeres de mediana edad y mayores.
- Forma juvenil: típicamente ocurre en niñas y mujeres jóvenes.

Forma adulta. Son parcialmente quísticos y en otras sólidos. La mayoría son unilaterales y a menudo ocurre en mujeres posmenopáusicas, asociado a manifestaciones estrogénicas del 5 al 25 % de los casos (hipoplasia endometrial, cáncer endometrial), son considerados de bajo potencial maligno. Se reporta una sobrevida de hasta 96 % en casos de estadio precoces.

El tratamiento consiste en cirugía, la ruptura del tumor durante el tratamiento quirúrgico. Las recurrencias pueden ocurrir tardíamente.

Forma juvenil. Representan el 5 % de los tumores de células germinales.

Con frecuencia son unilaterales y la mitad aproximadamente ocurre antes de la pubertad.

Pueden presentarse con signos de precocidad sexual por la producción de hormonas estrogénicas. La mayoría se encuentran limitados al ovario, al diagnóstico.

En cuanto al tratamiento, la exéresis quirúrgica suele ser curativa en la mayoría de los pacientes. La recurrencia es rara y típicamente de forma tardía.

Tumores de las células de Sertoli-Leydig. Son tumores formados por una proporción variable de células que semejan las células estromales y epiteliales testiculares, conocido también como arrenoblastoma.

Son tumores raros, generalmente benignos y unilaterales. Pueden ser sólidos, parcialmente o completamente quísticos. Ocurre en mujeres jóvenes, causan virilización en más 1/3 de los pacientes por producción de hormonas androgénicas, excepcionalmente tienen acción estrogénica.

Se han reportado 5 subtipos:

- Bien diferenciado.
- De diferenciación intermedia.
- Pobremente diferenciados.
- Retiformes.
- Mixtos.

En los pacientes que comienzan con signos de virilización, sin masa detectable ovárica, hay que establecer el diagnóstico diferencial con el tumor de la corteza suprarrenal, en estos casos los 17-cetoesteroides en orina de 24h estarían aumentados y los niveles de testosterona en sangre serían normales.

La mayoría se presentan en estadios precoces de la enfermedad, pero cuando se presentan en estadios avanzados tienen una alta mortalidad.

Los pobremente diferenciados y de diferenciación intermedia muestran, en ocasiones, un comportamiento maligno.

El tratamiento consiste en cirugía como en el resto de los tumores de ovario, en la mayoría la exéresis quirúrgica (salpingooforectomía) es curativa, pero en casos más agresivos se asocia PQT adyuvante generalmente con esquemas VAC, que han demostrado ser más efectivos.

Tumores de células esteroideas. Compuestos por células semejantes a las células de las glándulas adrenales (luteoma estromal) o a las células de Leydig, testicular (tumores de células de Leydig).

Son tumores raros, sólidos, que generalmente ocurren en mujeres posmenopáusicas.

Asociado a manifestaciones estrogénicas (luteoma) o virilización (tumores de Leydig).

Los tumores de este tipo no clasificados pueden ocurrir antes de la pubertad y en mujeres jóvenes, estos suelen ser tumores grandes asociados a estrogénicos o androgénicos, por secreción de hormonas esteroideas por la corteza adrenal puede aparecer síndrome de Cushing. La mayoría son benignos y solo un cuarto de ellos se comportan como malignos.

Tumores epiteliales. Se originan en la superficie epitelial del ovario como su nombre lo indica. El epitelio de la superficie ovárica es histológicamente similar al mesotelio, el cual es el epitelio que recubre el interior de la cavidad pélvica y abdominal. Pueden ser benignos o malignos.

Son muy poco frecuentes en la infancia, predominando en la mujer adulta, representando el 90 % de los tumores malignos de ovario. Se describen varios subtipos histológicos, sobre los que no insistiremos por su escasa repercusión en la edad pediátrica.

En edades pediátricas, se diagnostican de forma habitual en estadios tempranos, lo que determina un mejor pronóstico con aumento de la sobrevida.

Pueden ser unilaterales o bilaterales. La mayoría se cura con cirugía: salpingooforectomía unilateral asociada a PQT, con esquemas que combinan drogas como: CFM, VCR, CP, o CBP, ADM.

GRADO HISTOLÓGICO Y FACTORES PRONÓSTICOS

El examen histológico es crítico, determinante para predecir el comportamiento del tumor y decidir cuál es el mejor tratamiento que se debe indicar, dicho examen debe incluir con precisión el tipo histológico específico del tumor, el grado de diferenciación y la extensión de la enfermedad.

Desde el punto de vista histológico ya se hizo referencia anteriormente, según el grado de diferenciación se puede clasificar en:

- Bien diferenciado: G1.
- Medianamente diferenciado: G2.
- Pobremente diferenciado: G3.
- Indiferenciados: G4.

Y la extensión de la enfermedad a través de las clasificaciones en estadios referidas del tipo histológico específico, el grado de diferenciación, así como el estadio de la enfermedad al diagnóstico tienen significación pronóstica.

Hallazgos patológicos que se han reportado que se correlacionan con un comportamiento maligno incluyen:

- Gran tamaño del tumor.
- Rango mitótico alto.
- Necrosis.
- Hemorragia.
- Atipia nuclear prominente.

TRATAMIENTO

Los tumores de ovario son un verdadero reto para el facultativo, los puntos claves son la precisión del diagnóstico clínico e histológico para tomar una decisión terapéutica adecuada por su gran variedad histológica.

En ocasiones, se presentan con manifestaciones clínicas escasas, que si se piensa en ellos puede hacerse un diagnóstico precoz.

La edad de la paciente nos dará una idea sobre el tumor más frecuente, y aunque en la infancia son abundantes los tumores benignos, todo aumento de tamaño anexial debe considerarse maligno, hasta que se demuestre lo contrario.

Cualquier masa anexial debe ser motivo de valoración diagnóstica cuidadosa y extensa, no solo para identificarla y clasificarla, sino para establecer el diagnóstico diferencial con otras entidades.

El tratamiento de los tumores de ovario se realiza sobre 3 pilares fundamentales como ya se expuso:

- Cirugía
- Quimioterapia
- Radioterapia

Cirugía. Tratamiento de primera línea en los tumores de ovario, siempre que: el tumor esté localizado, sin diseminación tumoral.

Salpingooforectomía unilateral con sección de trompa en su unión con el útero. Se realizará una exploración minuciosa en el acto quirúrgico, que incluirá palpación de la superficie del hígado, cara inferior del diafragma,

mesenterio, epiplón, estómago, intestino, páncreas, ganglios retroperitoneales, pélvicos y periaórticos. La gónada contralateral debe ser revisada minuciosamente. Toda lesión sospechosa debe ser biopsiada. Si hay líquido ascítico, tomar muestra del líquido para estudio citológico y para marcadores tumorales. Si no hay líquido ascítico, realizar lavado peritoneal con suero fisiológico del fondo del saco de Douglas, zonas declives paracólicas derecha e izquierda y espacios subdiafragmáticos y realizar estudio citológico de este lavado, determinar igualmente marcadores tumorales en este líquido.

Cuando el tumor está localmemente diseminado, el tumor es muy voluminoso o existen metástasis a distancia, se debe realizar BAAF o biopsia quirúrgica.

Si los marcadores tumorales son positivos y la BAAF no fue útil, no se requiere biopsia quirúrgica para comenzar el tratamiento de PQT con urgencia (criterio clínico-humoral).

Después de varios ciclos de PQT, evolución clínica e imagenológica y evolución de marcadores tumorales, se valora la cirugía.

Quimioterapia. Se utilizan drogas que han resultado efectivas para estos tipos de tumores como: bleomicina, cisplatino o carboplatino, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, vinblastina, que se combinan en esquemas (VAC, VACA, PVB, Bleo-PAC) por ciclos, el tipo de esquema que se debe utilizar y el número de ciclos depende del tipo histológico y el estadiaje.

Radioterapia. Se utiliza solamente en casos avanzados y combinada con la PQT, teniendo en cuenta la radiosensibilidad de los tumores ováricos que difiere de unos a otros.

Los pacientes productores de marcadores tumorales deben ser seguidos durante el tratamiento con su dosificación, por su valor pronóstico y en la respuesta al tratamiento, para identificar recaídas precoces.

Tumores de testículo

Los tumores testiculares en la edad pediátrica son raros, constituyen menos del 2 % de todos los tumores sólidos en la población masculina por debajo de los 15 años de edad y solo se diagnostican 2 ó 3 nuevos casos por año, con una incidencia anual muy baja. Ellos pueden diagnosticarse en todas las edades, pero tienen 2 picos de incidencia máxima, antes de los 3 años de edad y en el período pospuberal. El 50 % de estas neoplasias ocurren en los primeros 5 años de edad, los que ocurren en el adolescente recuerdan a los del adulto, pero se diferencian en cuanto a incidencia, manifestaciones clínicas, histopatología, y pronóstico. Son tumores que se observan con mayor frecuencia en la raza blanca, del 75 al 80 % suelen ser malignos y rara vez son bilaterales.

PATOGENIA

Se desconocen las causas de estos tipos de tumores, pero numerosos estudios reportan que existen factores que aumentan la probabilidad de desarrollar cáncer de testículo, entre estos se incluyen:

- Testículos no descendidos o criptorquidia (normalmente los testículos descienden al escroto antes del nacimiento) este constituye el factor de riesgo de mayor significado para el desarrollo de este tipo de tumores. Se han reportado anormalidades en el tejido germinal, tubular o de Sertoli, en más del 85 % de testículos no descendidos, los tumores más frecuentes en estos casos es el seminoma y carcinoma embrionario. La localización específica del testículo criptorquídico influye en el riesgo de neoplasia, más del 45 % de estos se ven en la localización abdominal. La localización extraescrotal parece ser el aspecto más importante como factor patológico de potencial maligno. La orquidopexia está indicada en los testículos no descendidos, después de los 6 meses y antes de los 18 meses, aunque esta intervención precoz no previene el desarrollo subsecuente de cáncer testicular se ha reportado un decrecimiento del riesgo de su desarrollo cuando se realiza.
- Desarrollo anormal de los testículos, atrofia.
- Disgenesia testicular de línea progenitora, con la subsecuente pérdida de cromosomas. El más frecuente hallazgo citogenético es el isocromosoma 12p o i (12p), característicamente compuesto de 2 copias de 12p de origen uniparental, con retención de heterocigocidad de 12p, los tumores de D-síndrome de Klinefelter (una anomalía cromosómica sexual que se caracteriza por niveles bajos de hormonas masculinas, esterilidad, testículos pequeños), pacientes con este síndrome tienen un riesgo mayor de neoplasia de testículos.

Desde el punto de vista genético se ha encontrado una expresión mayor del receptor C-kit y del MGP o factor de células progenitoras (la expresión de estos es necesaria para la espermatogenésis normal), en los tumores testiculares. Los seminomas muestran expresión de C-kit pero no de MGF, y los tumores no seminomatosos muestran expresión del MGF, pero no expresión del C-kit.

A pesar de la heterogenicidad histológica, los tumores de células germinales testiculares son relativamente homogéneos desde el punto de vista genético, con algunas diferencias epigenéticas, ellos tienen un contenido de ADN aneuploide, sugiriendo que ellos se convierten en precursores tetraploides; células germinales con más de 3 copias han sido asociados con peor pronóstico. Algunos autores han encontrado pérdida de la

heterocigocidad en las regiones de 12q13 y 12q22. Otros cambios genéticos menos frecuentes reportados en tumores de células germinales testiculares son mutaciones 1p, K-ras y N-ras, alta expresión de N-myc pero no amplificación, ausencia de mutación de p53, pérdida de heterocigocidad para 11p13 y 11p15 con pérdida preferencial de alelos paternos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Una masa testicular o intraescrotal sólida, poco dolorosa, es patognomónica de un tumor testicular, cuando el tumor es pequeño y confinado al testículo suele ser asintomático. Pueden presentarse molestias a ese nivel, hinchazón que puede sugerir una epididimitis u orquitis, en estas circunstancias se indican antibióticos, pero de persistir la hinchazón o alguna anormalidad en el testículo, están indicados otros estudios.

Generalmente, los tumores de testículo se diagnostican en estadios tempranos, pero cuando se retarda el diagnóstico, el tumor testicular puede ser voluminoso, acompañándose de masa metastásica al nivel de abdomen. En ocasiones, se acompaña de signos y síntomas de pubertad precoz en determinados tumores productores de hormonas sexuales, en ocasiones, concomita con hidrocele o hernia inguinal.

Al examen físico se constata una tumoración generalmente indolora a la palpación, de consistencia firme, bien definida o que simplemente deforma el testículo.

La diseminación de los tumores de testículo se produce a través de la vía linfática a ganglios retroperitoneales y supraclaviculares, de forma frecuente y a través de la vía hematógena, metastatizando a hígado, pulmones, hueso, cerebro y otros sitios distantes.

El diagnóstico de los tumores de testículo incluye diversos aspectos: clínico, humoral, radiológico e histológico. Clínicamente, se debe sospechar la presencia de un tumor testicular ante toda masa escrotal con las características ya referidas y considerarse maligna hasta que no se demuestre lo contrario. Desde el punto de vista humoral, la determinación sérica de AFP y HCG, es importante para el diagnóstico, como valor pronóstico y evaluación de la respuesta al tratamiento, así como para determinar recaídas de la enfermedad, por lo que se deben determinar de forma sistemática, además, determinación de hormonas sexuales (testosterona, androestradiol), dosificación de 17 cetosteroides en orina, pregnandiol en orina. Imagenológicamente se indica: US de la zona, que permite confirmar la existencia de la tumoración testicular, así como sus características, también para descartar otras patologías no malignas, visualizar siempre el testículo contralateral; de abdomen, para descartar metástasis ganglionares y a otros órganos intraabdominales. Se indican otros estudios para definir la extensión de la enfermedad: TAC abdominopélvica, tórax, survey óseo y gammagramas óseos, para categorizar el estadio clínico y definir el tratamiento. La confirmación histológica del tumor se hace por biopsia siempre exerética, a través de la orquiectomía inguinal, la biopsia a través del escroto está contraindicada por el alto riesgo de diseminación de la enfermedad. Hay autores que plantean que ante una masa testicular y valores elevados de AFP y HCG debe excluirse la necesidad de biopsia, esta solo es indicada si el diagnóstico es dudoso.

Es necesario realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades que pueden afectar el testículo como: hidrocele, el cual es renitente y tiene transiluminación positiva; hematocele traumático, en el que suele encontrarse el antecedente de trauma; orquiepididimitis, en estos casos se asocia dolor, rubor y fiebre; orquitis urliana, torsión del testículo, en este caso se manifiestan signos inflamatorios y dolor agudo en el hemiescroto; hernia inguinoescrotal, varicocele.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA

La clasificación en estadios de los tumores testiculares que se utiliza es la propuesta por el Grupo de Oncología Pediátrica y el Grupo de Estudio del Cáncer en Niños (POG / CCSG) de Estados Unidos.

Estadiaje para tumores testiculares pediátricos (POG/CCSG)

Estadio	Extensión de la enfermedad
I.	Limitado al testículo y completamente resecado por orquiectomía inguinal. • Marcadores tumorales normales después de la declinación normal de la vida media (AFP-5 días, HCG - menos de 16h). • Si los marcadores tumorales son normales o se desconocen al diagnóstico, y linfonodos retrope-ritoneales ipsilaterales negativos, se confirma estadio 1. • No evidencia clínica, radiológica o histológica de enfermedad fuera de los testículos.
II.	Orquiectomía transescrotal. • Enfermedad microscópica en escroto o alto en cordón espermático (=5 cm del final proximal). • Linfonodos retroperitoneales afectados (=2 cm). • Incremento de los marcadores tumorales después de la declinación normal de la vida media.
III.	Linfonodos retroperitoneales afectados (>2 cm), pero no afectación visceral o intraabdominal.
IV.	Metástasis a distancia, incluyendo hígado.

Clasificación anatomopatológica

Los tumores testiculares se pueden clasificar según su histología en 2 grandes grupos:

- Tumores de células germinales (se originan en el epitelio germinal de los tubos seminíferos) e incluyen :
  - Tumor de células germinales malignas:
  - Tumor de senos endodérmicos (Fig. 131.6).
  - Carcinoma embrionario
  - Teratocarcinoma
  - Seminoma
  - Teratoma
- Tumores no germinomatosos (se forman a partir de las células de Leydig, de las células de Sertoli, o de células inespecíficas del estroma testicular y estructuras paratesticulares) incluyen :
  - Tumor de células de Leydig.
  - Tumor de células de Sertoli-Leydig.
  - Rabdomiosarcoma paratesticular.
  - Linfoma no Hodgkin.

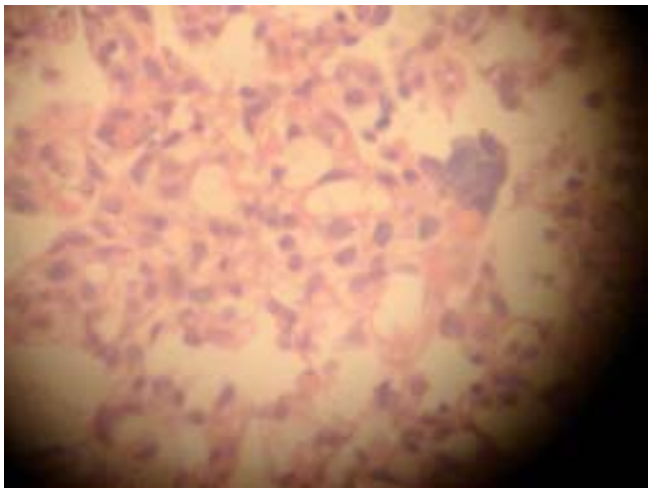


Fig. 131.6. Tumor de senos endodérmicos del testículo.

Tumores germinales

Los tumores de células germinales testiculares son muy poco frecuentes. Embriológicamente se derivan de células germinales primordiales que se originan en el saco vitelino endodérmico y migran hacia la cresta genital en la pared abdominal posterior del embrión. El 95 % de los tumores que se originan en los testículos se derivan de estas células, ocurren ocasionalmente en sitios extragonadales, pero el tratamiento es similar. Son los más frecuentes en el niño y adolescente. Representan solo el 1 % de todas las neoplasias malignas.

Las características clínicas e histológicas de estos tumores difieren significativamente de los tumores del adulto. Cerca del 85 % de los pacientes por debajo de los 4 años se presentan con enfermedad confinada al testículo (estadio 1), a diferencia del adulto, y el rango de sobrevida se extiende casi hasta 100 % y hasta del 70 al 80 % en pacientes con estadios avanzados.

Algunos autores los dividen en 2 grupos:

- Seminomatosos: incluye el seminoma.
- No seminomatosos :
  - Tumor del saco vitelino.
  - Coriocarcinoma.
  - Carcinoma embrionario.
  - Teratoma: inmaduro o maduro.
- Mixtos (cuando contienen elementos seminomatosos y no seminomatosos).

El seminoma es un tumor preferentemente del adulto, así como el carcinoma embrionario. Los tumores seminomatosos suelen ser clínicamente más agresivos, cuando son mixtos, el tratamiento debe ser como en los tumores no seminomatosos.

El más frecuente en la edad pediátrica es el tumor de senos endodérmicos, seguido del teratoma maduro. Los marcadores tumorales alfafetoproteína (AFP), y gonadotropina coriónica humana (HCG), son de importancia crítica para el diagnóstico, predecir el pronóstico y asesorar el tratamiento, ellos deben ser determinados antes, durante y después del tratamiento, como parte del seguimiento de todo tumor testicular de células germinales. Pueden ser dosificados en cualquier estadio; los tumores no seminomatosos están asociados a una elevación sérica de la AFP, una elevación de la HCG puede estar presente en tumores seminomatosos y no seminomatosos. Los seminomas están asociados, ocasionalmente, a una elevación de la HCG, pero no de la AFP.

A continuación se describirán los tumores malignos más frecuentes que afectan el testículo en la edad pediátrica:

Tumor de saco vitelino. O tumor de senos endodérmicos, también se ha denominado orquiblastoma, adenocarcinoma, carcinoma embrionario indiferenciado, tumor de Teilum. Es el más frecuente de los tumores testiculares en el niño. Desde el punto de vista de la histopatología y la historia natural, este tumor es diferente al del adulto, en el niño este tumor es histológicamente puro, en el adulto contiene otros componentes malignos. Al microscopio se muestra como un tumor sólido compuesto por células epiteliales dispuestas en forma tubular o alveolar. Se observan microquistes o invaginaciones papilares, células con citoplasma claro con gotas PAS positivas, las que con técnicas de inmunoperoxidasa e inmunofluorescencia son identificadas como alfa fetoproteínas.

Se han reportado asociaciones de este tumor con algunas anomalías congénitas como: doble uréter, hernias inguinales, riñón ectópico, hipospadias, agenesia renal.

En la edad pediátrica, se presentan hasta en 85 % en estadio 1, con un rango de sobrevida de aproximadamente 70 %, algunos autores correlacionan la supervivencia con la edad (menores de 2 años contra mayores de 2 años); sin embargo, con la quimioterapia moderna se reporta una sobrevida de hasta 96 % para todos los pacientes prepuberales.

La AFP está elevada en el 90 % de los pacientes con este tipo de tumor, cuando existe una AFP en estadio 1 normal, estos pacientes deben ser seguidos cautelosamente, pues se han encontrado entre 20 y 40 % de falsos negativos, que luego son seguidos de enfermedad nodal retroperitoneal.

El tratamiento del estadio 1 incluye orquiectomía radical y, generalmente, uso de quimioterapia (QT), teniendo en cuenta sus características. Debido a que la QT ha sido muy eficaz en niños y jóvenes en esta enfermedad, la necesidad de linfadenectomía retroperitoneal ha sido cambiada. En estadios más avanzados, la QT se indica como primera opción, seguida de cirugía del tumor. Los niños que requieren QT posoperatoria los regímenes indicados incluyen: vinblastina, bleomicina, platino, lo que ha aumentado dramáticamente la sobrevida de estos pacientes. En niños con tumor residual puede proponerse una segunda cirugía o radioterapia.

Teratoma. Representan el 10 % de las neoplasias en niños y aparecen con mayor frecuencia antes de los 4 años. Los teratomas pueden ser maduros e inmaduros. Los maduros son los más frecuentes en los niños y pueden contener tejidos diversos: hueso, cartílago, glándulas mucosas, epitelios, músculo liso y estriado. Aproximadamente el 15 % de estos tumores tienen elementos poco diferenciados o componentes neuroectodérmicos inmaduros, denominados entonces inmaduros. En los pacientes prepuberales, estos hallazgos no imparten un pronóstico adverso y esencialmente, siguen un curso benigno, después de la orquiectomía inguinal radical. En contraste, los teratomas testiculares pospuberales son considerados malignos aún cuando los hallazgos malignos no son vistos.

El tratamiento de elección es la orquiectomía inguinal radical en los maduros, sin otras modalidades de tratamiento, así como en los inmaduros en estadio 1, en estadios avanzados de estos últimos se indica la QT, como se refirió en el tumor de senos endodérmicos, con las mismas drogas, se intentará la cirugía como segunda opción y se tendrá en cuenta la radioterapia (RDT). Se han reportado hasta 50 % de respuesta completa en enfermedad diseminada.

Carcinoma embrionario. El carcinoma embrionario tipo adulto ocurre raramente en niños pequeños, puede aparecer más tarde en la adolescencia y adultez precoz.

La AFP casi siempre elevada, a veces también la HCG o ambas, deben dosificarse antes de la cirugía, durante el tratamiento y durante el seguimiento como en otros tumores.

El tratamiento inicial consiste en orquiectomía inguinal radical, según el estadio asociado a varias combinaciones de linfadenectomía retroperitoneal y combinada a QT o RDT, según estadio.

Los otros subtipos de estos tumores son poco frecuentes en los niños.

Tumores no germinales

Tumor de células de Sertoli. Tumor poco frecuente en el niño. Representa el 20 % de los tumores testiculares no germinales, usualmente en niños pequeños, lactantes donde se presenta como una masa testicular no dolorosa, en ocasiones, asociada a signos de malignidad. Puede asociarse a otros tumores como el gonadoblastoma.

Tumor de células de Leidig. Es un tumor también poco frecuente; es benigno, muy excepcionalmente se han reportado casos malignos, productor de hormonas sexuales como la testosterona, responsable de los signos de pubertad precoz que se asocian a este tumor, en algunos pacientes se producen, además, estrógenos, apareciendo entonces ginecomastia. La edad ósea está acelerada como parte de este cuadro.

Estos tumores es necesario diferenciarlos de los tumores testiculares que se originan en tejido adrenal ectópico, que se asocia a la hiperplasia adrenal congénita con signos de virilización. Aunque en ambos tumores se elevan los 17 cetosteroides urinarios, en este su aumento es más acentuado y es posible inhibir su producción con la administración de esteroides, otra diferencia es la dosificación de pregnandiol en la orina, por su eliminación a través de ella, lo que lo diferencia del tumor de células de Leydig.

Gonadoblastoma. Tumor raro en el niño, usualmente en testículos disgenéticos con cariotipo masculino (en individuos virilizados con fenotipo femenino, cariotipo 46 xy ó 45 xo/xy), en gónadas intraabdominales o ectópicas. Es un tumor constituido por células de 2 ó 3 tipos con una proliferación anormal, en algunas ocasiones bilateral, y que por estudios radiológicos puede mostrar calcificaciones. Se ha reportado su asociación a otros tumores malignos de células germinales, a diferencia de los cuales no produce metástasis.

Tumores paratesticulares. El 75 % de estos tumores tienen su origen en el cordón espermático, de los cuales el 30 % suelen ser malignos. El tumor maligno más frecuente de este grupo es el rabdomiosarcoma embrionario, altamente maligno, de rápido crecimiento y que produce metástasis frecuentes y de forma precoz. Su pronóstico

mejora cuando se diagnostican en estadios muy tempranos con cirugía (orquiectomía radical) y QT adyuvante.

Los linfomas no Hodgkin primarios de testículo son muy poco frecuentes; sin embargo, el testículo también puede ser sitio de asiento de metástasis de estos tumores malignos, es importante su diferenciación y tiene muchas posibilidades de cura si está confinado al testículo con tratamiento quirúrgico, QT.

Otros tumores malignos también pueden metastatizar el testículo: leucemia aguda, es importante su diagnóstico por el pronóstico sombrío que acarrea, si no se diagnostican y se manejan de forma adecuada y con rapidez; neuroblastoma, tumor de Wilms (menos frecuente), en estos casos el tratamiento de elección es la QT y en algunos casos el uso de RT.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los tumores testiculares ha cambiado dramáticamente en los últimos años con los avances en su cuidado y tratamiento; llevan implícito un buen pronóstico, con un incremento en el rango de curación, sobrevida de los pacientes y disminución en el riesgo de recaídas.

Los factores de pronóstico que se deben considerar son:

- El estadio de la enfermedad.
- Histología del tumor, aunque con los tratamientos actuales hasta la enfermedad avanzada y los diferentes subtipos histológicos tienen excelentes resultados.
- Edad, algunos autores plantean que por encima de 2 años, las recaídas son más frecuentes y disminuyen la supervivencia.
- Marcadores tumorales, que tienen valor pronóstico en la evolución y respuesta al tratamiento.

TRATAMIENTO

- Cirugía.
- Poliquimioterapia.
- Radioterapia.

Cirugía. Como primera opción en este tipo de tumor, sola en estadios tempranos de la enfermedad o combinada con otras modalidades. Se realiza como tratamiento de elección la orquiectomía inguinal radical, seguida de oclusión vascular alta de las estructuras del cordón espermático, antes de cualquier movilización del testículo, para evitar la diseminación de las células neoplásicas hacia otros sitios por vía hematógena o linfática; posteriormente, se realiza la recepción completa del testículo, epidídimo, estructuras del cordón. Cuando existen antecedentes de haber realizado biopsia previa escrotal o transescrotal es necesario hacer la hemiescrotectomía que incluye el sitio de la incisión escrotal.

Previo a todo tratamiento se debe dosificar en sangre los marcadores tumorales (AFP, HCG), durante el tratamiento y el seguimiento del paciente.

En el paciente pediátrico no se realiza generalmente disección ganglionar retroperitoneal, ya que se ha demostrado que no influye en el pronóstico como en el paciente adulto. Existen tumores testiculares que solo requieren de tratamiento quirúrgico, sobre todo en estadios tempranos, pero existen otros que por su características de comportamiento necesitan de QT adyuvante.

Poliquimioterapia. Las nuevas drogas y esquema utilizados como parte de la QT ha impartido un mejor pronóstico a los tumores testiculares aún en estadios avanzados. Se incluyen dentro de las drogas más efectivas: vinblastina, bleomicina, adriamicina, actinomicina, vincristina, ciclofosfamida, platino, etopósido, combinados en esquemas como VACA, Bleo-PAC, BEP, VP. Se puede usar en combinación con la cirugía, después de esta o de inicio en tumores más avanzados.

Radioterapia. Se utiliza solo en algunos tumores, como el seminoma, que no es frecuente en niños y que es altamente sensible a la radioterapia, generalmente después de la cirugía o asociado a la quimioterapia en estadios avanzados o en caso de recaídas de la enfermedad.

Bibliografía

Tumores de ovario

Longchong Ramos.M. ¨ Tumores de ovario ¨. Colección de Pediatria. Pediatria 3, Hematologia Oncologia, pp: 89-93, 1997.

Robert P. Castleberry, Barbara Cushing, Elizabeth Perlman and Edith P. Hawkins. ¨Germ cell tumors ¨. Principles and Practice of Pediatric Oncology, Philip A. Pizzo, David G. Poplack, Third Edition, 1997.

Vivien W. Chen, Bernardo Ruiz, Jeffrey L. Killer, et al. : ¨Pathology and Classification of Ovarian Tumors ¨. Cancer Supplement , Vol 97, No 10 (May) , pp : 2631- 2642 ,2003.

Margherita Lo.Curto, Francesca Lumia, Rita Alagro, Giovanni Cecche Ho, Piero Almaceo, et al. : ¨Malignant germ cell tumors in childhood : Results of the First ItalianCooperative Study ¨TCG 91 ¨.Medical Pediatric Oncology, Vol41. pp: 417- 425, 2003.

Eleni Galani, Christos Alamanis, Meletios A. Dimopoulos. ¨Familial female and male germ cell cancer. A new syndrome¨.Ginecology Oncology ,Vol 96 ,pp : 254- 255 , 2005.

Adam M. Gittleman, Anita P. Price, Charles Coren, Virginia Donovan, et al. : ¨ Radiology - Pathology Conference Juvenile Granulosa Cell Tumors ¨.Journal of Clinical I maging , Vol 27, pp : 221- 224, 2003.

D. T. Schneider, G. Calaminus, R. Wesalowksi, R. Pathmanathan, B . Selle, et al. : ¨Ovarian sex -cord stromal tumors in children and adolescents .¨Journal of Clinical Oncology , Vol 21, No 12 (June), pp: 2357- 2363, 2003.

Roger D. Palmer, James C. Nicholson and Juliet P. Hale. ¨Management of germ cell tumors in chilhood¨. Current Paediatric, Vol 13, pp: 213-220, 2003.

G . Calaminus, R. Wessalowki, D. Harms, and U: Gobel. ¨Juvenile granulose cell tumors of ovary in children and adolescents : Results from 33 patients registered in a prospective cooperative study . ¨ Ginecology Oncology , Vol 65, pp:447- 452 , 1997.

Anat Erdreich- Epstein, Hector L. Morforte, Robert S Lavey, Sarita Joshi,J.Duncan Philips. ¨Successful multimodality therapy of recurrent multifocal juvenile granulose cell tumors of de ovary.¨ Journal of Pediatric Hematology / Oncology, Vol 24, No 3,(March / April) , 2002.

Tumores de testículo

Arbay O, Bingol M, Senocack M et als: Testicular tumors in children. J Ped Surg. 2000, 36 (12): 1976-1801.

A.Glez. Perez. A. Tumores de testículo. En; Libro de Pediatria.I. Capitulo 3, Hematologia Oncologia, pp: 93-96, 1997.

Cushing B, Giller R, Cullen JC, Mauna NM, et al. Randomized comparison of combination chemoteraphy with etoposide, bleomicin, and either high-dose or standar-dose cisplatin in childrens and adolescents whit high-rish malignant germ cell tumors: A Pediatric Intergroup Study-Pediatric Oncology Group 9049 and Children´s Cancer Group 8882. J Clin Oncol 2004. 22 (13) : 2691-2696.

Castleberry R, Cushing B, Perlman E, Hawkins P.Germ cell tumors . In:Principles and Practice of Pediatric Oncology, Philip A. Pizzo, David G.

Poplack, Third Edition Willkins and Williams ed. Piladelphia 1997.

Curto M, Lumia F, Alagro R, Cecche G, Bosl GJ, Bajorin DF, Sheinfeld J, et al.: Cancer of testis . In : De Vita VT, Hellman Almaceo, et al. Malignant germ cell tumors in childhood : Results of the First Italian Cooperative Study TGC 91. Med Ped Oncol 2003 41: 417-425.

Kusumakumary P, Beela S,. Hariharan.S. Testicular germ cell Tumor in prepubertal childrens . 2000, Ped Hem & Oncol. 17: 105-111..

Palmer R, James R, Nicholson C, Hale J. Management of germ cell tumors, Current Pediatric 2003, 31: 213-228

Shlatter M, Rescoria F, Giller R, Cushing B et al. Excellent outcom in patient with stage I germ cell tumors of the testes: A study of the Children´s Cancer Group / Oncology Group Pediatric. J Ped Surgery, 2003. 38 (3): 319-324.

Testicular Cancer . Clinical Practice Guidelines in Oncology. Versión 1. 2006. National Comprehensive Cancer Network. NCCN.

Capítulo 132

Tumores poco frecuentes en la etapa infanto-juvenil

Ricardo Cabanas Armada

Se trata de tumores de muy escasa incidencia en los pacientes pediátricos, la mayoría de los cuales son más frecuentes en el adulto. Su histología es muy heterogénea y no hay datos en la literatura internacional de series de pacientes, aunque algunos de estos tumores han despertado el interés de algunos investigadores para realizar estudios multicéntricos e internacionales, un ejemplo es el que se realiza con el carcinoma de nasofaringe por el Hospital St. Jude en Estados Unidos, y con los tumores hepáticos malignos por la SIOP (Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica), estudios más amplios internacionales multicéntricos que tienen el objetivo de reunir pacientes para conocer mejor estas entidades e investigar las variantes terapéuticas más efectivas.

Cáncer de la región orofaríngea

Su frecuencia en estas edades es muy baja, pero su incremento será observado en adolescentes y adultos jóvenes con el inicio y extensión del hábito de fumar en estas edades. En estudios realizados en adolescentes en diversos países se ha encontrado una elevada incidencia de lesiones premalignas, por lo que desde el punto de vista epidemiológico, el combate de este mal hábito cobra una importancia extraordinaria si queremos eliminar el riesgo de estas enfermedades en edades tan tempranas de la vida.

Carcinoma nasofaríngeo

Se desarrolla a partir del epitelio nasofaríngeo. Su asociación con la infección por el virus de Epstein Barr está relacionada con la demostración de la presencia de DNA viral y antígeno nuclear en las células malignas. Una marcada elevación de anticuerpos contra varios antígenos virales está presente y se observa una relación entre su disminución y la efectividad del tratamiento. La OMS reconoce 3 subtipos histológicos: tipo 1 o carcinoma de células escamosas, tipo 2 o carcinoma no queratinizado y tipo 3 carcinoma no diferenciado, este último más frecuente en niños y adolescentes, y los 2 primeros asociados con títulos elevados de anticuerpos del Epstein Barr virus.

Su tendencia a diseminarse a los ganglios linfáticos del cuello constituye, con frecuencia, la primera evidencia clínica de su presencia. Otras como ronquidos, epistaxis, pérdida de la audición, trismo por propagación a la boca, faringe y base del cráneo, constituyen también manifestaciones frecuentes. Otros sitios de diseminación son los huesos, los pulmones y el hígado.

La inspección directa de la nasofaringe permite observar el tumor y el diagnóstico se confirma por biopsia de la lesión o de los ganglios linfáticos del cuello. Su estadiamiento se realiza siguiendo el sistema de clasificación tumor/ganglio/metástasis. Por lo general, el tumor se encuentra diseminado al momento del diagnóstico, por lo que el papel de la cirugía está limitado a obtener tejido para biopsia. La asociación de radioterapia y quimioterapia permite la obtención de altas tasas de sobrevida.

Ameloblastoma/adamantinoma

El ameloblastoma generalmente se desarrolla en el maxilar o en la mandíbula, lugar donde tiene mayor tendencia a recurrir. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección.

Tumores de las glándulas salivares

Muchos de estos tumores se desarrollan a partir de la glándula partida, así como de las glándulas salivares submandibulares y sublinguales. Su origen puede ser secundario a irradiación previa. Las lesiones malignas incluyen adenocarcinoma, carcinoma no diferenciado, carcinoma de células acinosas y carcinoma mucoepidermoide. La extirpación quirúrgica radical es el tratamiento apropiado, acompañada de radioterapia y quimioterapia para los que se han diseminado.

Cáncer de laringe

El rabdomiosarcoma es el cáncer más frecuente en estas edades. El carcinoma de laringe es muy infrecuente, y la conducta ante él será la misma que en el caso del adulto. Atención especial se debe brindar a la papilomatosis juvenil, lesión benigna relacionada con la infección por virus del papiloma humano. Su tratamiento quirúrgico y el uso de interferón conducen generalmente a su control, debiendo prestarse atención a su posible degeneración maligna.

Carcinoma broncógeno

Los tumores primarios del pulmón en estas edades son muy raros. Se han reportado casos de carcinoma broncógeno indiferenciado o adenocarcinomas, así como carcinomas escamosos. Son más frecuentes en la adolescencia y, en ocasiones, relacionados con el virus del papiloma humano. Su cuidado terapéutico se realizará siguiendo las pautas del tratamiento en el adulto. El adenoma bronquial que se presenta en estas edades es con frecuencia del tipo carcinoma mucoepidermoide o tumores de bajo grado, que generalmente no metastatizan; su tratamiento quirúrgico está acompañado de quimioterapia solo en los casos con metástasis.

Carcinoma de las vías respiratorias con t (15; 19)

Existen varios reportes de carcinomas que se presentan como masas centrales en laringe, nasofaringe, pulmones y mediastino, predominante en población femenina joven y evolución desfavorable, caracterizado en todos los casos por la presencia de t (15; 19).

Blastoma pleuropulmonar

Se caracteriza por presentar estroma embrional, ausencia de componente carcinomatoso y gran potencial de diferenciación sarcomatosa, lo cual lo diferencia del aquel del adulto. El tejido de origen se considera que pudiera ser una expresión del mesodermo pleural. Tres subtipos han sido descritos: tipo 1, quístico; tipo 2, quístico con componente sólido; y tipo 3, tumor sólido. Diferentes alteraciones citogenéticas han sido encontradas, entre las cuales destacan del (2) (q31; q33), del (9) (q22) y del (17) (p11.2). Se ha relacionado también con historia familiar de cáncer. El tratamiento quirúrgico y la quimioterapia han sido las modalidades más efectivas, y la efectividad de la radioterapia es controversial. Su pronóstico es desfavorable en la mayoría de los reportes con tendencia a metastatizar en cerebro.

Timoma

El timoma es uno de los tumores malignos más frecuentes del mediastino anterior en el adulto. Más del 40 % de las lesiones tumorales del mediastino en pediatría se localizan en su porción anterior, sin embargo, la incidencia de timoma dentro de este grupo es muy baja, debiendo realizarse el diagnóstico diferencial con los linfomas, tumores germinales, tumores metastáticos e incluso con enfermedades no cancerosas como la histoplasmosis. Se origina a partir de las células epiteliales del timo y se han descrito 3 categorías predominantes: la linfocítica, la linfoepitelial mixta y la de predominio epitelial. Se caracteriza por presentarse como una masa redondeada que desplaza los grandes vasos, en ocasiones, con calcificaciones. Un porcentaje de los pacientes puede presentar miastenia gravis. El sistema de estadiamiento posquirúrgico de Masoka, ampliamente aceptado en la actualidad, lo clasifica en no invasivo (estadio I) e invasivo (estadios II y III), los primeros con mejor pronóstico de sobrevida. El tratamiento quirúrgico es la modalidad de elección, con vista a lograr la mayor resección inicial seguido de radioterapia. El uso de quimioterapia y somatostatina con prednisona, principalmente en los casos invasivos, ha demostrado su utilidad.

Mesotelioma

La superficie pleural, del pericardio, peritoneo y menos frecuentemente, la túnica vaginal, pueden ser sitios de origen de esta enfermedad. Puede ocurrir con tumor primario o secundario a teratomas de ovario, linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. La cirugía y la quimioterapia constituyen las armas terapéuticas más efectivas.

Cáncer de estómago

De muy baja incidencia en estas edades, la mayoría son adenocarcinomas localizados en la región distal. Otros tumores menos frecuentes son los linfomas, los carcinomas de células escamosas, leyomiosarcomas, tumores del estroma gastrointestinal (GISTs) y tumores gastrointestinales de los nervios autonómicos (GANTs),

relacionados con neurofibromatosis tipo1. El tratamiento es quirúrgico, acompañado de radioterapia y quimioterapia.

Cáncer de la piel

Los carcinomas de células basales y el escamoso son los más frecuentes y de mejor pronóstico, pero el incremento de la exposición al sol está implicado en el aumento de la incidencia de melanoma, el menos frecuente, pero el más agresivo de los cánceres de piel.

Diversas situaciones en pediatría están relacionadas con la aparición de melanoma. El desarrollo de melanoma congénito, que puede desarrollarse en el útero en ausencia de melanoma de la madre, la presencia del nevo melanocítico congénito gigante, del xeroderma pigmentoso, de la melanosis neurocutánea, y de inmunodeficiencias entre otras. La forma más común de presentación del melanoma es en forma de lesiones indolentes de crecimiento lento en forma radial, que al alcanzar el tejido cutáneo más profundo, adquieren una mayor capacidad de metastatizar a diferentes vísceras abdominales, pulmones, huesos y cerebro. El cambio de color, el aumento de tamaño, el sangramiento, el prurito, la aparición de una masa subcutánea y de afectación de ganglios linfáticos regionales son sus manifestaciones de presentación más frecuentes.

El tratamiento va dirigido en primera instancia a eliminar las lesiones primarias con apropiado margen oncológico. La quimioterapia, el interferon alfa 2b son las otras opciones de tratamiento.

Cánceres sin primitivo conocido (CSP)

Las neoplasias malignas sin primitivo conocido son muy raras en la edad infanto-juvenil. El más reportado es el melanoma y cánceres embrionarios como el rabdomiosarcoma, neuroblastoma y sarcoma de Ewing.

Los medios diagnósticos más importantes son el estudio por inmunohistoquímica del material metastático, la microscopia electrónica y la TAC. El scanning con PET y los marcadores séricos son muy útiles para el diagnóstico del tumor primario, que solamente se logra en el 20 % de los pacientes.

El tratamiento debe ser precoz, aunque no se haya logrado determinar el primitivo y en estas condiciones se pueden obtener buenas respuestas y hasta la curación. No sucede igual en pacientes adultos, en los que predomina el cáncer epitelial (carcinomas).

Bibliografía

Tumores poco frecuentes

Anuario Estadístico 2007.

Ayan I, Kaytan E, Ayan N: Childhood nasopharyngeal carcinoma: from biology to treatment. Lancet Oncol, 2003, 4 (1): 13-21.

Indolfi P, Casale F, Carli M, et al: Pleuropulmonary blastoma: a case report and rewiev of the literature. Med Pediatr Oncol 2000, 25 (6): 1396-401.

Lanskoswky P. Manual of Pediatric Hematology Oncology. San Diego: Academic Press; 2000. p 617-641.

Mones J M, Ackerman A B: Melanomas in prepubescent children: review comprehensively, critique historically, criteria diagnostically and course biologically. Am J Dermatophat , 2003 25 (3): 223-38

Pappo A S, Wyne LF:. Management of infrequent cancers of childhood. In Pizzo P A, Poplack D G. editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkins; 2005. p 1172-1201.

Pratt CB, Pappo AS. Management of infrecuent cancers of childhood. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia, PA, Lippincot Williams and Willkins, 2002, p 1150-1175.

Ribeiro K de C, Kowalsky L P, Saba L M et al.: Epithelial salivary glands neoplasm in children and adolescent: a forty four year experience. Med Pediatr Oncol. 2002, 39 (6):594-600.

*N*efrología

Capítulo 133

Morfología

Yamilia Díaz Calderín, Santiago Valdés Martín, Emilio Cordiés Jackson

EMBRIOLOGÍA

Morfogénesis de las capas germinales

El desarrollo comienza después que un espermatozoide fertiliza un óvulo. La célula combinada, el cigoto, comienza su desarrollo por división en aproximadamente 30 células más pequeñas, las blastómeras. Durante la segunda semana la masa celular interna se aplana. Aparece una hoja separada de células, el endodermo, en la superficie inferior de la masa celular interna. Las células que se localizan sobre el endodermo, constituyen el ectodermo. La laminación de la masa celular interna con la formación del endodermo y el ectodermo caracteriza al blastodermo, durante la tercera semana, la migración celular entre el ectodermo caracteriza al blastodermo. Durante esta semana, la migración celular entre el ectodermo y el endodermo forma estrías en la superficie previamente lisa del blastodermo; estas células se convierten en el mesodermo.

El riñón deriva del mesodermo luego de una satisfactoria interacción de 3 estructuras: El pronefros, el mesonefros y el metanefros.

Durante la cuarta semana del desarrollo el mesodermo condensado adyacente a la línea media, se divide en unidades similares a bloques, las somitas.

Pronefros. El pronefros aparece en la región cervical del embrión de 10 somitas entre la segunda y la sexta somita. Las células supuestamente provenientes del mesodermo interpuesto, forman grupos y se diferencian en los túbulos pronéfricos. Los túbulos no funcionan. En poco tiempo, el pronefros ya no es evidente. Como ya hemos expresado el pronefros no tiene una función conocida en el humano.

Mesonefros. El desarrollo del tracto genitourinario ocurre por medio del crecimiento por elongación de los conductos, como lo demuestra el descenso de los conductos pronéfricos, mesonéfricos y de Müller hacia la cloaca y el ascenso del uréter hacia el retroperitoneo lumbar. El conducto pronéfrico se elonga por medio de la redisposición de las células en el extremo del conducto, eventualmente se transforma en conducto mesonéfrico, el cual dará origen al brote ureteral, que es necesario para el desarrollo del metanefros.

El desarrollo de nefrones mesonéfricos, estructuras similares a los glomérulos filtrantes, constituyen la primera unidad funcional en el embrión humano. Desde la 5ta hasta la 12ma semana de gestación, aproximadamente 40 nefrones mesonéfricos, drenan en el conducto mesonéfrico (también llamado conducto de Wolf). El mesonefros degenera en dirección cefalocaudal y luego deja de existir como órgano excretorio.

Metanefros. El riñón definitivo de los mamíferos es el metanefros, que aparece alrededor de la quinta semana de gestación, su desarrollo es iniciado por la interacción entre le brote ureteral y las células mesenquimatosas del blastema nefrogénico. En el embrión humano el brote ureteral se origina en la parte dorso caudal del conducto mesonéfrico o conducto de Wolf. El movimiento ascendente del blastema metanéfrico desde la posición pélvica hasta su localización final al nivel lumbar, se completa entre la octava y novena semana de gestación. Además de su migración hacia la zona lumbar, el metanefros realiza una rotación de 90° permitiendo así que el hilio renal tome su posición medial final.

Nefrogénesis

Las nefronas siempre son inducidas por las interacciones entre una ampolla del brote ureteral y su

mesénquima metanefrogénico adyacente. El contacto celular estrecho es importante para la inducción. El blastema metanefrogénico no se diferencia en los túbulos si el mesénquima metanefrogénico no establece un contacto estrecho con el brote ureteral u otro tejido inductor. El brote ureteral induce al mesénquima a su diferenciación en el epitelio tubular glomerular. A su vez, el mesénquima inducido produce el crecimiento y la ramificación del uréter dentro del mesénquima renal.

Como resultado del proceso nefrogénico, el mesénquima metanéfrico se diferencia en glomérulos, túbulos proximales, asa de Henle y fibroblastos intersticiales, mientras que el brote ureteral y sus ramificaciones dan origen al epitelio de los túbulos colectores.

La formación de nuevos nefrones en el ser humano se completa a las 35 semanas de gestación. En la vida posnatal no se forman nuevos nefrones, pero los túbulos continúan su maduración por varios meses, lo que se evidencia por la elongación del asa de Henle en dirección medular y el incremento de las circunvoluciones del túbulo proximal.

Después de este período, la luz se extiende en dirección craneal y caudal desde la parte media del uréter y después del día 40 nuevamente es evidente toda la longitud del uréter. Estas observaciones pueden ayudar a comprender por qué las estenosis congénitas del uréter son más comunes en las uniones ureteropelviana o ureterovesical. Dado que la luz del uréter en estos 2 sitios es la última en volverse permeable nuevamente, puede ser probable que permanezca estrecha como estenosis precisamente en estos sitios.

Hacia la octava semana de desarrollo el uréter es un tubo permeable sin músculo que se ha elongado con la misma velocidad con que ha ocurrido el ascenso del riñón en el retroperitoneo.

HISTOLOGÍA

El riñón del hombre contiene de 6 a 18 lóbulos o pirámides individuales de tejido medular recubierto de tejido cortical. Están dispuestos en el riñón de manera que la punta de cada pirámide se dirige hacia la pelvis del uréter. En la vida fetal, y por lo menos durante una parte del primer año de vida extrauterina, los lóbulos siguen siendo bastante distintos para que se observen sus límites en la superficie del riñón. Esta situación persiste a veces en la vida adulta y explica lo que recibe el nombre de lobulación fetal. Las pirámides medulares, siguen separadas unas de otras por tabiques de sustancia cortical que se extienden hacia abajo procedentes de la corteza. Cuando se corta un riñón, estas separaciones de sustancia cortical típica situada entre las pirámides aparecen como columnas que reciben el nombre genérico de columnas de Bertin.

Nefronas del riñón humano: sus partes

Las nefronas del riñón humano tienen longitud media de 50 a 55 mm. Las que comienzan en glomérulos situados en la corteza cerca de la médula (glomérulos yuxtamedulares) tienen asas de Henle más largas que las nefronas que se inician a partir de glomérulos situados en la parte más externa del riñón. Hay aproximadamente 1 300 000 nefronas en cada riñón; algunos autores estiman que este número ha de ser de 4 000 000 La nefrona del riñón del hombre tiene 4 partes principales:

- El corpúsculo renal o de Malpighi que contiene el glomérulo.
- El túbulo contorneado proximal.
- El asa de Henle.
- El túbulo contorneado distal.

Estructura microscópica del corpúsculo renal o de Malpighi. Un glomérulo es un penacho de capilares nacidos de una arteriola aferente, que terminan en una arteriola eferente. En el curso del desarrollo, cuando un glomérulo se invagina en el extremo ciego de un túbulo epitelial, la estructura resultante recibe el nombre de corpúsculo renal o de Malpighi. El epitelio del extremo dilatado de la nefrona, en el cual se ha invaginado el glomérulo recubierto de epitelio, se conoce con el nombre de capa parietal de la cápsula de Bowman o, más comúnmente epitelio capsular. Los corpúsculos renales tienen 150 a 250 micras de diámetro. Su forma más que esférica es oval.

Túbulo contorneado proximal. El túbulo contorneado proximal tiene unos 14 milímetros de largo y un diámetro total de aproximadamente 60 micras. Los túbulos contorneados proximales probablemente reabsorben 7/8 del agua y el sodio del filtrado glomerular que los atraviesa. Parte de esta función es facilitada por el hecho de que la sangre en los capilares dispuesta entre ellos es rica en coloide y se halla a presión hidrostática baja.

Asa de Henle. Las asas de Henle son largas o cortas y actúan esencialmente como multiplicador osmótico de contracorriente

Túbulo contorneado distal. Es esta la parte de la nefrona que se extiende desde la mácula densa hasta un tubo colector. Es precisamente a este nivel donde tiene lugar la resorción.

Tubos colectores: No deben considerarse como una parte de la neurona, aunque pueden absorber un poco de agua. Comprenden una serie de conductos de drenaje por medio de los cuales la orina va desde los túbulos contorneados distales hasta las papilas medulares, donde se vacía en los cálices del uréter.

ANATOMÍA

Riñones y vías excretoras altas

Los riñones son 2 órganos sólidos, pardo–rojizos que se ubican en la profundidad del retroperitoneo a cada lado del raquis. Son órganos muy vascularizados, que reciben el 20 % del volumen minuto total en condiciones normales. Una cápsula delgada, pero fibroelástica y resistente encierra el parénquima.

El riñón normal en el hombre adulto pesa aproximadamente 150 g y posee típicamente 10 a 20 cm de dimensión vertical, 5 a 7 cm de ancho transverso y alrededor de 3 cm de espesor anteroposterior. Los riñones varían algo de derecha a izquierda ya que el riñón derecho suele ser más corto en dirección vertical y a veces más ancho que el riñón izquierdo, que es más largo y más estrecho, un hecho atribuido al efecto de la masa hepática sobre la derecha.

En los niños, los riñones son relativamente más grandes en comparación con el tamaño corporal, al igual que las glándulas suprarrenales y en el momento del nacimiento tienen un contorno irregular con "lobulaciones fetales". Estas lobulaciones desaparecen en los primeros años de vida. No es raro, sin embargo, observar la persistencia de cierto grado de lobulación fetal durante toda la vida adulta.

Sobre la superficie medial de cada riñón existe una depresión, el hilio renal que se abre en el seno renal, un espacio que forma la porción central del riñón y que está rodeado por el parénquima renal, las estructuras colectoras y los vasos.

El parénquima renal se divide en corteza y médula. La corteza de color más claro, se puede distinguir fácilmente de la médula más oscura incluso en la inspección macroscópica de un riñón seccionado.

La médula no es contigua, sino que consiste en múltiples segmentos cónicos distintos, las pirámides renales. El apex redondeado de cada pirámide es la pápula renal, que señala centralmente hacia el seno renal, donde está excavado por un cáliz menor individual del sistema colector renal.

La corteza renal cubre las pirámides, no solo en su periferia, sino también extendiéndose entre ellas hasta el seno renal. Es a través de estas extensiones interpiramidales de la corteza llamadas columnas renales de Bertin que los vasos renales entran y salen del parénquima renal. Se define como lóbulo renal a cada pirámide medular única con la corteza asociada que lo recubre.

Vasculatura renal. El pedículo vascular renal, clásicamente descrito como una arteria única y una vena más grande ingresa en el riñón medialmente a través del hilio renal. La vena renal se ubica más hacia delante, y por detrás de ella se encuentra la arteria. En condiciones normales, ambas están situadas por delante del sistema colector urinario, es decir la pelvis renal.

Por lo general, las arterias y venas renales se ramifican desde la aorta y la vena cava inferior, respectivamente, al nivel de la segunda vértebra lumbar, por debajo del punto en que se separa la arteria mesentérica superior.

Vasos linfáticos renales. El drenaje de las vías linfáticas renales, es abundante y acompaña a los vasos sanguíneos a través de las columnas renales hasta abandonar el parénquima renal y forman varios troncos linfáticos grandes en el seno renal. Además, los linfáticos de la pelvis renal y del uréter superior pueden unirse también a los troncos linfáticos renales.

Con frecuencia, existen 2 o más ganglios linfáticos directamente con el hilio renal asociados con la vena renal, y estos, cuando están presentes, forman el primer sitio de diseminación metastásica del riñón.

Sistema colector renal. Microscópicamente el sistema colector se origina en la arteria renal al nivel del glomérulo, donde el filtrado urinario entra la cápsula de Bowman. En conjunto, la red capilar glomerular y la cápsula de Bowman asociada forman el corpúsculo renal (corpúsculo de Malpighi). Los capilares glomerulares están revestidos por células epiteliales especializadas, los podocitos, denominados así por sus características prolongaciones como pies que se interdigitan y que envuelven los vasos sanguíneos. Con el endotelio capilar, las prolongaciones de los pies de los podocitos denominadas "Pedi Calis" ayudan a formar el filtro selectivo a través del cual el primer filtrado urinario abandona la sangre. El flujo de líquido continúa desde la cápsula de Bowman, hasta el túbulo contorneado proximal, compuesto por un epitelio cuboide grueso revestido por microvellosidades densas que forman un característico "ribete en cepillo", el cual crea una basta superficie luminal a través de la cual se reabsorbe la mayor parte del filtrado urinario del glomérulo. El túbulo contorneado proximal envía un brazo descendente grueso y recto radialmente hacia adentro a la médula renal, que mantiene contigüidad con el túbulo más delgado del asa de Henle. El asa de Henle se extiende durante un trayecto variable. En su recorrido ascendente hacia fuera el asa de Henle primero se vuelve gruesa y luego se convierte en el túbulo contorneado distal, este último nuevamente adyacente a su glomérulo de origen y al túbulo contorneado proximal. El afluente urinario finalmente ingresa en los túbulos colectores, que se unen como los conductos colectores para vaciarse en el ápex de la pirámide medular, la papila renal. Cada papila está excavada por un cáliz menor

correspondiente, que recibe la excreción urinaria de los conductos colectores. Los cálices menores son las primeras estructuras del sistema colector renal macroscópico. Los cálices menores se estrechan y crean un cuello o infundíbulo antes de unirse a otros cálices menores para formar habitualmente 2 ó 3 cálices mayores, los que a su vez se unen en la mayoría de los individuos para formar una pelvis renal única. La pelvis renal tiene continuidad con el uréter y drena en él, estas 2 estructuras se unen en la unión ureteropélvica, que es indistinguible desde el punto de vista anatómico.

FISIOLOGÍA RENAL

Riñón

La función urinaria, como sabemos, tiene por objeto lanzar al exterior con la orina materias azoadas y otras sustancias no volátiles, que se acumulan en el torrente circulatorio a consecuencia de la desasimilación. El aparato urinario alcanza de este modo la importancia y significación de un vasto emuntorio, encargado al igual que los pulmones y las glándulas sudoríparas, de desembarazar nuestros tejidos de los materiales residuales de las combustiones orgánicas.

El riñón regula la homeostasis corporal no solo a través de sus funciones excretoras sino también por medio de las importantes sintéticas y catabólicas de las células glomerulares y de las células epiteliales tubulares. Estas propiedades incluyen la síntesis de hormonas, la degradación de pépticos de proteínas de bajo peso molecular y las interconversiones metabólicas que tienen por finalidad la conservación de energía y la regulación de la composición de los líquidos corporales. El papel del riñón como órgano endocrino se revela no solo en la síntesis de numerosas hormonas (eritropoyetina, dihidrohidroxivitamina D3, renina), sino que además es un importante sitio de catabolismo para varias hormonas polipeptídicas (insulina, hormona paratiroidea) y glicoproteínas.

Hemodinamia renal

Como hemos apuntado previamente los riñones reciben 20 % del volumen minuto cardíaco y representa solo del 0,5 al 1 % de la masa corporal total. Los 180 L de filtrado glomerular producidos cada día son procesados con el objetivo de mantener el medio interno. De esta manera, la circulación sanguínea renal cumple 2 funciones simultáneas: la filtración y la reabsorción masiva, y la regulación selectiva precisa de los componentes de la orina normal.

En un principio, la circulación renal era cuantificada mediante técnicas de depuración que median el flujo sanguíneo renal total. Más recientemente las técnicas de micropunción y microangiografía han permitido una comprensión más cabal de la circulación renal. El riñón no posee una circulación sanguínea única y homogénea, sino varias redes vasculares distintas. Estos circuitos incluyen la microcirculación glomerular, la microcirculación cortical peritubular y la microcirculación que nutre y drena las zonas internas y externas de la médula renal.

Distribución de flujo sanguíneo renal

El flujo sanguíneo renal (FSR) estimado por la técnica de depuración para aminohipurato (PAAH) es de 1 200 ml/min/1,73m^2, un valor que ha sido confirmado mediante una diversidad de métodos. En lactantes hasta 1 año de edad, el flujo sanguíneo renal equivale hasta la mitad del FSR del adulto y llega al nivel hallado en el adulto aproximadamente a los 3 años de edad. Debe señalarse que el FSR declina después de los 30 años y que a los 90 años equivale a la mitad del valor máximo.

La corteza renal recibe alrededor del 90 % del FSR total (5 a 6 ml/min en la corteza externa) mientras que el flujo medular externo es solo de alrededor de 1ml/min.

Las cantidades en que las diferentes sustancias se excretan por la orina representan la suma de 3 procesos renales:

- La filtración glomerular.
- La reabsorción de sustancias que se encuentran en el túbulo y pasan a la sangre.
- Secreción de sustancias que desde la sangre pasan al interior de los túbulos renales.

La formación de orina comienza con la filtración, que tiene lugar en los capilares glomerulares, rodeados por la cápsula de Bowman de una gran cantidad de líquidos que prácticamente carecen de proteínas. La mayoría de las sustancias del plasma excepto las proteínas, se filtran libremente de tal modo que sus concentraciones en el filtrado glomerular de la cápsula de Bowman son casi las mismas que en el plasma. Cuando el líquido filtrado sale de la cápsula de Bowman y pasa por los túbulos, su composición se va modificando debido a la reabsorción de agua y de determinados solutos, que son devueltos a la sangre o debido a la secreción de otras sustancias que pasan desde los capilares tubulares al interior de los túbulos.

Cada sustancia del plasma tiene su propia combinación de filtración, reabsorción y secreción antes de ser excretada. La velocidad con que una sustancia se secreta por la orina depende de las velocidades relativas de estos 3 procesos renales básicos.

Cada uno de los procesos: filtración glomerular, reabsorción tubular y secreción tubular, está regulado

de acuerdo con las necesidades del organismo. La mayoría de las sustancias de la sangre que tienen que ser depuradas, especialmente los productos finales del metabolismo como la urea, creatinina, ácido úrico y uratos, se reabsorben mal, y por tanto, se excretan en grandes cantidades por la orina. Algunas sustancias extrañas y los agentes químicos también reabsorben mal pero, además, son secretados y pasan de la sangre a los túbulos, de modo que su tasa de excreción es elevada. Por otro lado, los electrólitos como los iones sodio, cloro y bicarbonato se reabsorben intensamente, por lo que solo aparecen en la orina en pequeñas cantidades. Por ejemplo, cuando hay sodio excesivo en el cuerpo aumenta su filtración y se reabsorbe una fracción menor, lo que da lugar a una mayor excreción en la orina del sodio.

Índice de filtración glomerular

La elaboración de la orina comienza al nivel del glomérulo con la formación de un ultra filtrado de plasma, prácticamente libre de proteínas, que ingresa en el espacio de Bowman. A medida que el ultrafiltrado pasa a través de los túbulos renales pueden extraerse (reabsorción) o agregarse (secreción) sustancias. La depuración (aclaramiento) es una descripción cuantitativa de la velocidad con la cual el riñón excreta diversas sustancias en relación con su concentración en el plasma.

Una sustancia libremente filtrada, que ni sea reabsorbida ni secretada se asocia con una depuración final igual al IFG. La depuración de inulina, un hidrato de carbono polímetro de la fructuosa, medida durante una infusión constante, es el patrón estándar de la medición del IFG. Una depuración mayor que de la inulina indica que una sustancia también es secretada por los túbulos. Una depuración menor que de la inulina indica que existe reabsorción tubular. A causa de las dificultades para determinar la depuración de inulina en el contexto clínico se utiliza la depuración de la creatinina endógena como medida del IFG.

Sodio y agua

El sodio (Na) y sus aniones asociados (sobre todo el cloro y el bicarbonato) están confinados en el comportamiento del líquido extracelular (LEC) y son los principales determinantes de la osmolaridad del LEC. Dado que el agua se mueve libremente a través de las membranas y puesto que la osmolaridad del LEC permanece constante, se entiende que el volumen del LEC está directamente relacionado con el contenido corporal total de Na. La reabsorción tubular renal de Na y agua preservan el volumen del LEC a pesar de la filtración glomerular de grandes volúmenes de plasma.

El agua es reabsorbida “pasivamente” en respuesta a un gradiente de osmolaridad entre el líquido tubular (menor osmolaridad) y el líquido peritubular (mayor osmolaridad). Este gradiente es establecido por la reabsorción de Na y de sus aniones acompañantes.

En el túbulo proximal el Na presente en la luz tubular atraviesa la membrana celular luminal hacia el interior de la célula epitelial tubular en respuesta a un gradiente de concentración.

La reabsorción de iones de Na tiene lugar en contra de gradientes eléctricos y químicos (concentración) y requiere el gasto de energía metabólica. Este proceso es conocido con el nombre de trasporte activo.

Dilución y concentración urinaria

El riñón normal posee una enorme capacidad para variar las proporciones relativas de agua y solutos en la orina de forma en respuesta a diversas demandas. Cuando existe un exceso de agua en el organismo y la osmolaridad del agua corporal está disminuida, el riñón puede excretar orina con una osmolaridad de tan solo 50 mOsm/L, una concentración que solo equivale a cerca de una sexta parte del líquido extracelular normal. Por el contrario, cuando existe una deficiencia de agua y está elevada la osmolaridad del LEC, el riñón puede excretar orina con una concentración entre 1 200 a 1 400 mOsm/L. De igual importancia es que el riñón pueda excretar un gran volumen de orina diluida o un pequeño volumen de orina concentrada sin cambios significativos en las tasas de excreción de solutos como sodio y potasio.

Hormona antidiurética (ADH)

Cuando la osmolaridad de los líquidos corporales aumenta por encima de lo normal (esto es, los solutos de los líquidos corporales alcanzan grandes concentraciones), el lóbulo posterior de la hipófisis secreta más ADH también llamada vasopresina, que aumenta la permeabilidad de los túbulos distales y de los túbulos colectores al agua. Esto permite que se reabsorban grandes cantidades de agua y disminuya el volumen urinario, pero no altera notablemente la tasa de excreción renal de los solutos.

Cuando hay exceso de agua en el organismo y la osmolaridad del líquido extracelular está disminuida, desciende la secreción de ADH por el lóbulo posterior de la hipófisis disminuyendo así la permeabilidad del agua del túbulo distal y los túbulos colectores, lo que conduce a la excreción de grandes cantidades de orina diluida. De este modo, la presencia o ausencia de ADH determina, en gran parte, que el riñón excrete una orina diluida o concentrada.

Mecanismo de contracorriente

El intersticio medular que rodea los túbulos colectores es en condiciones normales muy hiperosmótico, de modo que cuando los niveles de ADH están elevados, el agua atraviesa por ósmosis la membrana tubular hacia el intersticio renal, desde allí pasa a la sangre a través de los vasos rectos. Por ello, la capacidad de concentración de la orina está limitada por los niveles de ADH y por el grado de osmolaridad de la médula renal. El mecanismo mediante el que el líquido intersticial medular renal se hace hiperosmótico implica la actuación del mecanismo de contracorriente.

El mecanismo de contracorriente se sustenta sobre la particular disposición anatómica de las asas de Henle y de los vasos rectos, que son capilares peritubulares especializados de la médula renal. En el ser humano, alrededor del 25 % de las nefronas son yuxtaglomerulares, cuyas asas de Henle y vasos rectos se adentran profundamente en la médula antes de regresar a la corteza. Algunas de las asas de Henle penetran hasta la punta de las papilas renales que se proyectan desde el interior de la pelvis renal. Paralelo a estas asas de Henle se hayan los vasos rectos, que también se adentran profundamente en la médula antes de regresar a la corteza renal. Por ultimo, también desempeñan un papel crucial en los mecanismos de contracorriente los túbulos colectores que trasportan la orina antes de ser excretada a través de una médula hiperosmótica.

La osmolaridad del líquido intersticial en casi todos los lugares del organismo es de alrededor de 300 mOsm/L, que es similar a la osmolaridad del plasma. La osmolaridad del líquido intersticial de la médula del riñón es mucho mayor y aumenta progresivamente hasta cerca de 1 300 mOsm/L llegando hasta 1 400 mOsm/L en el extremo pelviano de la médula.

La causa más importante de la elevada osmolaridad medular es el trasporte activo de sodio y el cotrasporte de potasio, cloruro y otros iones desde el segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle hasta el intersticio.

Regulación del equilibrio ácido-base

Para alcanzar la homeostasis del ión hidrógeno en el organismo debe existir un equilibrio entre la ingestión o la producción de iones hidrógeno y su eliminación neta del organismo, y como sucede con otros iones, los riñones desempeñan un papel fundamental en la regulación de la eliminación del hidrógeno. Existen también otros mecanismos de amortiguamiento ácido–base en la sangre, las células y los pulmones que son esenciales para el mantenimiento de las concentraciones normales de hidrógeno tanto en el líquido extracelular, como en el intracelular.

Los riñones controlan el equilibrio ácido–base excretando una orina ácida o básica y esto lo logran filtrando más iones de hidrógeno que de bicarbonato, produciendo una pérdida neta de ácidos en los líquidos extracelulares o por el contrario, si la cantidad de bicarbonato filtrada es mayor que la de hidrógeno, la pérdida neta será de base.

El organismo produce 80 miliequivalentes diarios de ácidos no volátiles que proceden fundamentalmente del metabolismo de las proteínas y a diferencia del H_2CO_3 no pueden ser excretados por los pulmones y es precisamente a través de los riñones su principal eliminación. Los riñones deben evitar la pérdida de bicarbonato por la orina con el objetivo de conservar el principal sistema amortiguador de los líquidos extracelulares, así se filtran alrededor de 4 320 miliequivalentes de bicarbonato (180 L/día/24 mEq/L) y prácticamente todo es reabsorbido por los túbulos renales.

Los riñones regulan la concentración de iones de hidrógeno mediante 3 mecanismos básicos:

- Secreción de iones de hidrógeno.
- Reabsorción de los iones de bicarbonato filtrados.
- Producción de nuevos iones de bicarbonato.

La secreción de iones hidrógeno y la reabsorción de iones bicarbonato tiene lugar en todas las porciones de los túbulos, salvo en las ramas finas ascendentes y descendentes del asa de Henle y por cada ión de bicarbonato que se reabsorbe se secreta un ión de hidrógeno, alrededor del 80 al 90 % se produce en los túbulos proximales, por lo que la cantidad de bicarbonato que fluye hacia los túbulos distales y colectores es escasa, el 10 % restante se reabsorbe en la porción gruesa ascendente del asa de Henle.

En las porciones proximales y el segmento grueso ascendente del asa de Henle, se secretan iones de hidrógeno a la luz tubular mediante un contratransporte de sodio–hidrógeno, esta secreción activa de iones de hidrógeno está unida al transporte de sodio hacia el interior de la célula a través de la membrana luminal y la energía para la secreción de hidrógeno se extrae del gradiente de sodio que facilita el movimiento de este último hacia la célula. El gradiente se establece gracias a la bomba de trifosfato de adenosina (ATPasa) sodio–potasio existente en la membrana basolateral. Más del 90 % del bicarbonato se reabsorbe por este mecanismo que requiere la secreción de unos 3 900 miliequivalentes de hidrógeno diarios hacia la luz tubular, pero este sistema no crea una concentración de iones de hidrógeno muy alta en la luz tubular y solo las porciones más distales contienen un líquido luminal muy ácido.

En la figura 133.1 se muestra cómo el proceso de secreción de iones de hidrógeno logra la reabsorción de bicarbonato.

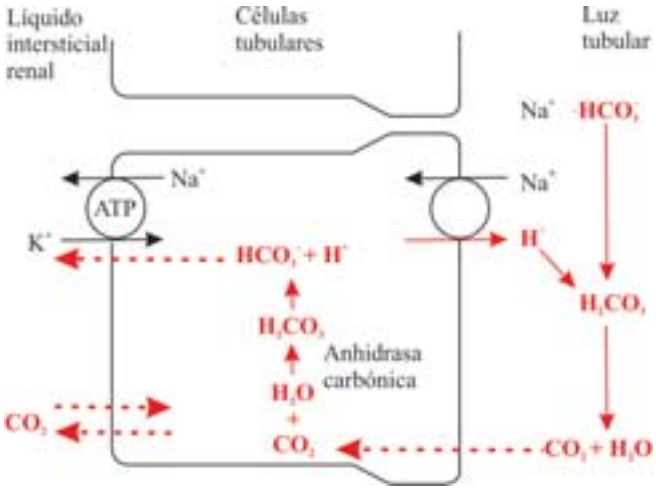


Fig. 133.1. Reabsorción de bicarbonato por la secreción de iones de hidrógeno. Mecanismos celulares de: 1) secreción activa de iones de hidrógenos hacia los túmulos renales, 2) la reabsorción tubular de bicarbonato mediante combinación con los iones de hidrógeno para formar ácido carbónico, que se disocia dando lugar a anhídrido carbónico y agua, y 3) la reabsorción de iones de sodio que se intercambian por los hidrógenos secretados. Este patrón de secreción de iones de hidrógeno tiene lugar en los túmulos proximales. Texto de Fisiología Médica, 2001.

El proceso se inicia cuando el CO_2 se difunde hacia las células tubulares o se forma a causa del metabolismo de las propias células del epitelio tubular, bajo la influencia de la enzima anhidrasa carbónica, el CO_2 se combina con H_2O y forma H_2CO_3 que se disocia en HCO_3^- + H^+; los iones de hidrógeno pasan desde las células a la luz tubular gracias al contratransporte sodio–hidrógeno, entra sodio y sale hidrógeno por una proteína transportadora, el sodio entra gracias al gradiente que ha establecido la bomba ATPasa sodio–potasio en la membrana basolateral, el gradiente del movimiento de sodio hacia la célula garantiza la energía para el paso de ión de hidrógeno en dirección opuesta, desde el interior de la célula a la luz tubular. El ión de bicarbonato generado en la célula (cuando el ión de hidrógeno se disocia de H_3CO_3) atraviesa la membrana basolateral hacia el líquido del intersticio renal y a la sangre de los capilares peritubulares. El resultado neto es que por cada ión de hidrógeno secretado hacia la luz tubular, un ión de bicarbonato pasa a la sangre.

Los iones de bicarbonato son "titulados" frente a los iones de hidrógeno en los túbulos, ya que en condiciones normales el índice de secreción tubular de iones de hidrógeno es de unos 4,400 mEq/día y el índice de filtración de iones de bicarbonato es de 4,320 mEq/día, por lo tanto las cantidades de estos 2 iones que penetran en los túbulos son casi iguales; sin embargo, el proceso de titulación no es muy exacto, ya que habitualmente la cantidad de iones de hidrógeno presente en los túbulos es algo mayor y no se excretan como iones de hidrógeno libre, sino combinados con otros amortiguadores.

En las acidosis existe un exceso de iones de hidrógeno en comparación con los de bicarbonato y estos iones sobrantes son amortiguados en los túbulos por el fosfato y el amonio y acaban siendo excretados como sales, por lo tanto, la acidosis como la alcalosis es corregida por los riñones con la titulación incompleta de los iones de hidrógeno frente a los de bicarbonato, dejando que unos u otros pasen a la orina y por tanto, eliminándolos del líquido extracelular.

Secreción activa primaria de iones de hidrógeno por las células intercaladas

La secreción activa primaria de iones de hidrógeno se debe a un tipo especial de célula llamada intercalar, situada en la porción final de los túbulos distales y colectores, y donde los iones de hidrógeno son secretados hacia la luz tubular gracias al mecanismo de hidrógeno ATPasa, y es precisamente este mecanismo lo que lo diferencia de los túbulos proximales, donde la secreción de iones de hidrógeno se realiza por el mecanismo de contratransporte. Aunque la secreción de iones de hidrógeno en la porción final del túbulo distal y colectores representa el 5 % de la cantidad total de iones de hidrógeno secretados, constituye un mecanismo importante para la formación de la orina con acidez máxima, pudiendo aumentar la concentración de iones de hidrógeno hasta 900 veces, lo que reduce el pH del líquido tubular hasta 4,5 límite inferior de pH que pueden lograr unos riñones normales (Fig. 133.2).

Combinación del exceso de iones de hidrógeno con los amortiguadores de fosfato y amonio

Cuando se secretan más iones de hidrógeno que de bicarbonato, solo una parte de este exceso puede excretarse en forma iónica (H^+) por la orina, pues el pH mínimo de la orina es de 4,5 lo que corresponde a una concentración de iones de hidrógeno de 0,03 mEq/L, por lo que harían falta 2,667 litros de orina para excretar los 80 mEq de ácidos no volátiles formados diariamente en el metabolismo.

La excreción de grandes cantidades de iones de hidrógeno, incluso 500 mEq/día se logra gracias a su combinación con los amortiguadores de fosfato y amonio dentro de los más importantes, ya que existen otros como los uratos y el citrato que son menos activos.

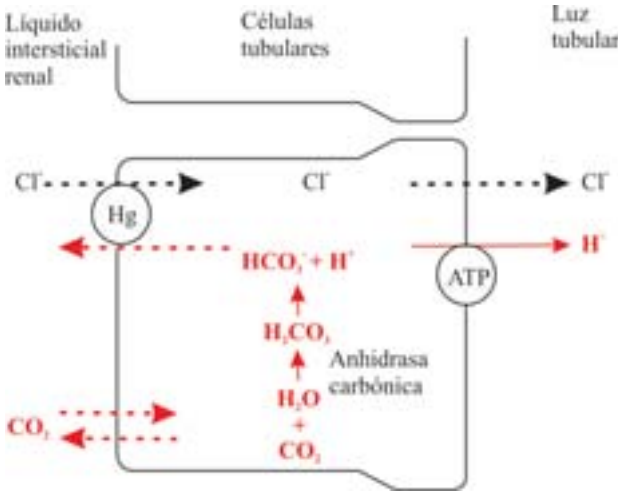


Fig. 133.2 Secreción activa primaria de iones de hidrógeno a través de la membrana luminal de las células epiteliales de los túbulos distales y colectores. Obsérvese que por cada ión de hidrógeno secretado se absorbe uno de bicarbonato y se secreta un ión de cloro de forma pasiva junto con el de hidrógeno. Este patrón de secreción de hidrógeno tiene lugar en las células intercalares de la porción final de los túbulos distales y de los colectores. Texto de Fisiología Médica, 2001.

Sistema amortiguador de fosfato

Cuando todo el bicarbonato de la luz tubular ha sido reabsorbido y no hay más disponible para captar iones de hidrógeno, estos pueden combinarse con HPO_4^- y formar el $H_2PO_4^-$ y este se excreta en forma de sal (NaH_2PO_4) transportando el exceso de hidrógeno. En este caso, el ión de bicarbonato generado por la célula tubular y que penetra en la sangre representa una ganancia neta de bicarbonato en sangre en lugar de una sustitución del bicarbonato filtrado y el efecto neto es la adición de un nuevo ión bicarbonato a la sangre (Fig. 133.3).

Sistema amortiguador de amonio

Este sistema tiene importancia cuantitativa incluso superior a la del sistema amortiguador de fosfato y está formado por el amoníaco (NH_3) y el ión amonio (HN_4^+).

Los iones de amonio se sintetizan a partir de la glutamina transportada activamente a las células epiteliales de los túbulos proximales, porción gruesa ascendente del asa de Henle y túbulos distales. Cada molécula de glutamina se metaboliza para formar 2 iones de HN_4^+ y 2 HCO_3^-, el amonio se secreta hacia la luz tubular mediante un mecanismo de contratransporte que lo intercambia por sodio con reabsorción de este. El HCO_3^- pasa a la membrana basolateral con el ión de sodio (Na^+) reabsorbido. El HCO_3^- generado por este proceso corresponde a bicarbonato nuevo (Fig. 133.4).

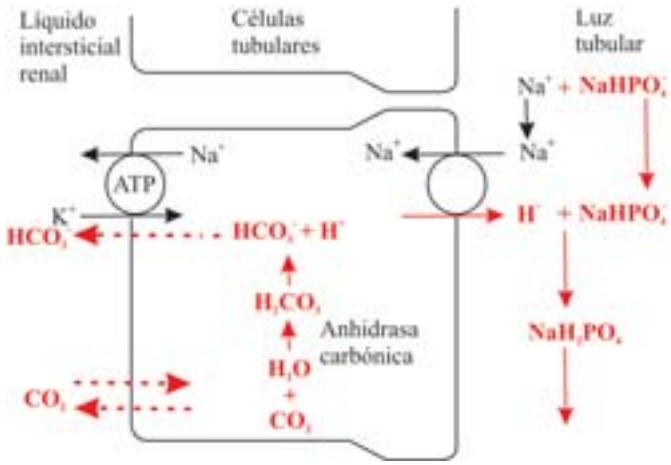


Fig. 133.3. Amortiguación de los iones de hidrógeno secretados mediante el fosfato filtrado ($NaHPO_4^-$). Obsérvese que por cada ($NaHPO_4^-$) que reacciona con un ión de hidrógeno secretado pasa a la sangre un nuevo ión de bicarbonato. Texto de Fisiología Médica, 2001.

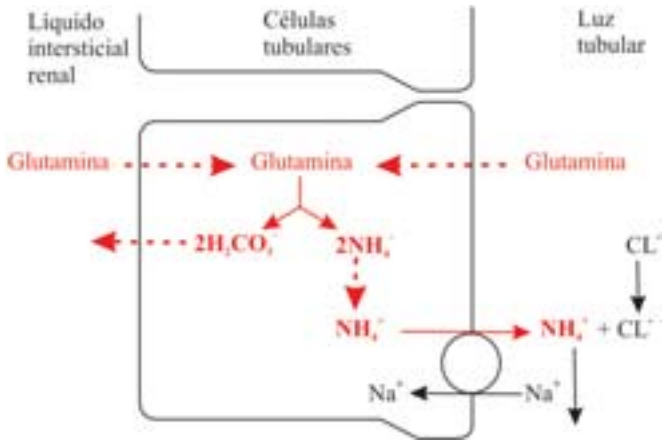


Fig. 133.4. Producción y secreción de amonio (NH_4+) por las células de los túbulos proximales. La glutamina se metaboliza en la célula, produciendo NH_4+ y bicarbonato. El ión amonio (NH_4+) se secreta de forma activa hacia la luz gracias a la acción de una bomba de sodio NH_4+. Por cada molécula de glutamina metabolizada, se producen y secretan 2 iones amonio NH_4+ y 2 iones de HCO_3^- pasan a la sangre. Texto de Fisiología Médica, 2001.

En los túbulos colectores, la adición de iones NH_4 al líquido tubular se produce por un mecanismo distinto, el ión hidrógeno pasa a la membrana celular en dirección a la luz tubular donde se combina con amoníaco (NH_3) para formar el amonio NH_4^+ que es excretado, pues los túbulos colectores son permeables al NH_3 y menos permeable al NH_4^+, por lo que una vez formado en la luz tubular es eliminado por la orina. Por cada HN_4^+ excretado se genera un nuevo HCO_3^- que se añade a la sangre (Fig. 133.5).

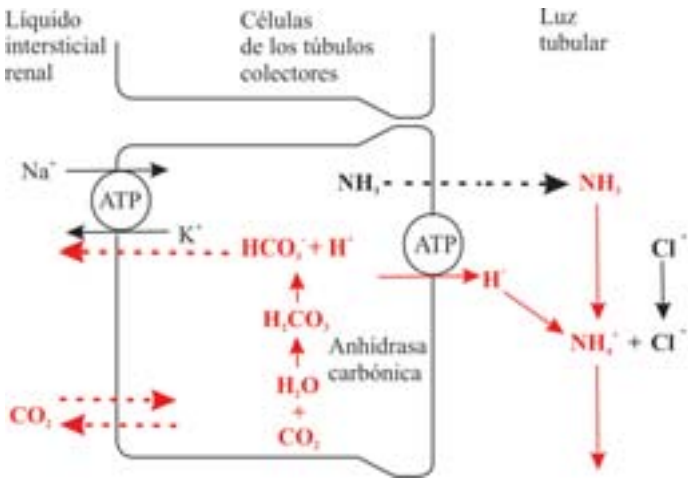


Fig. 133.5. Amortiguación de la secreción de iones de hidrógeno por el amoníaco (NH_3) en los túmulos colectores. El amoníaco se difunde hacia la luz tubular donde reacciona con los iones de hidrógeno secretados para formar NH_4+ que es excretado. Por cada NH_4+ excretado, en las células tubulares se forma un nuevo HCO_3^- que vuelve a la sangre. Texto de Fisiología Médica, 2001.

La acidosis crónica aumenta la excreción de NH_4^+; en condiciones normales, la cantidad de iones de hidrógeno eliminados por el sistema amortiguador de amonio representa alrededor del 50 % del ácido excretado y 50 % del nuevo bicarbonato generado por los riñones, pero en la acidosis crónica, el índice de excreción de NH_4^+ aumenta mucho pudiendo alcanzar cifras de incluso 50 mEq/día.

Regulación de la secreción tubular renal de iones hidrógeno

En la alcalosis, la secreción tubular de hidrógeno debe reducirse a un nivel que sea suficientemente bajo como para que no se reabsorba todo el bicarbonato y los riñones puedan incrementar su excreción, en este caso no se excretan ni ácido titulable ni amoníaco, ya que no hay exceso de iones de hidrógeno disponible para combinarse con los amortiguadores distintos al del bicarbonato; por lo tanto, no se produce adición de bicarbonato nuevo. Por otro lado, en la acidosis, la secreción tubular de iones de hidrógeno debe aumentar lo suficiente para que se reabsorba todo el bicarbonato filtrado, quedando iones de H^+ para que se excreten grandes cantidades de NH_4^+ y de ácido titulable que contribuyen a la adición de grandes cantidades de bicarbonato nuevo en sangre.

Los estímulos más importantes para el aumento de la secreción de iones de hidrógeno en los túbulos durante la acidosis son:

- Un aumento de la PCO_2 en el líquido extracelular, lo que determina su ascenso en las células tubulares, lo que hace que se incremente la formación de H^+ en estas células y ello estimula la secreción de iones de hidrógeno
- Un aumento de la concentración de iones de hidrógeno en el líquido extracelular (disminución del pH).

Función renal en el feto y el neonato

Es conocido que la producción de orina en el riñón humano se inicia alrededor de la semana 10 a la 12. De todos modos, la homeostasis de la sal y el agua es llevada a cabo principalmente por la placenta durante toda la gestación. El flujo de sangre renal fetal permanece en un nivel estable relativamente bajo durante el desarrollo intrauterino.

El índice de filtración glomerular es proporcional a la masa renal y a la edad gestacional, debido a que la nefrogénesis continúa desde la semana 10 a la 12 hasta la semana 34 de gestación. El feto produce una cantidad de orina isotónica con un alto contenido de sodio. La fracción excretada de sodio tiene una correlación relativa con la edad gestacional. La excreción de potasio aumenta con la gestación, lo cual puede relacionarse con un aumento de la concentración plasmática fetal de aldosterona. Así mismo, con la maduración se produce un incremento del trasporte de glucosa por parte de los riñones fetales. Otras funciones tubulares, como la reabsorción de bicarbonato y la producción de ácido están presentes en un bajo nivel en el feto.

Desarrollo funcional posnatal

La respuesta del riñón al medio ambiente cambiante y su intento de recuperar la homeostasis están fuertemente influidos por la edad gestacional en el momento del parto.

El flujo sanguíneo renal aumenta de forma brusca en el momento del nacimiento, con un incremento de 5 a 18 veces en diferentes estudios con animales, el índice de filtración glomerular se duplica en la primera semana en los neonatos a término. Los niveles de creatinina sérica, que reflejan los niveles maternos en el momento del nacimiento, también disminuye en 50 % durante la primera semana de vida en los neonatos a término o casi a término. El IFG continúa aumentando y llega a niveles adultos a los 2 años de edad.

En el neonato la función tubular cambia en asociación con el aumento del índice de filtración glomerular.

En términos de capacidad de concentración el riñón neonatal puede diluir bastante bien, pero posee una limitada capacidad para concentrar, la capacidad de concentración es aún más limitada en el lactante prematuro.

La regulación ácido-base en el neonato se caracteriza por el umbral disminuido de la reabsorción del

bicarbonato, la cual se incrementa gradualmente con el aumento del IFG. La incapacidad para responder a una carga ácida mejora hacia la cuarta a sexta semana de vida. En el niño prematuro se halla aumentada esta incapacidad, por lo cual tiende a estar levemente acidótico en comparación con el adulto.

Bibliografía

De Austin, C.R.: Reproducción in Mammals, Book 2. Embryonic and Fetal Development, 2ª ed. Cambridge, Cambridge University Press, 1973.

De Areey, L.B.: Developmental Anatomy. Filadelfia, W.B. Saunders Co., 1974.

De Arey, L.B.: Developmental Anatomy. Filadelfia, W.B. Saunders Co., 1974.

Hamilton, W.J., and Mossman, H. W. (Eds.): Theurogenital system. In Human Embryology Prenatal Development of Form and Function. New York, Macmillan Press Ltd., 1976, p. 377.

Maizels M. Desarrollo normal del tracto urinario. En: Walsh P.C, Retik A.B, Stamey T.A, Vaughan E dir. Campbell Urología. Vol 2. 6ta ed. Argentina: Editora Panamericana; 1992. p. 1301 – 1341.

Grobstein C.: Inductive epithelio – mesenchymal interecttion in cultured organ rudiments of the mouse. Science 118: 52 – 55, 1953.

Saxen L, Lehtonen E.: Embryonic kidney in organ culture differentiation 36:2 – 11, 1987.

Lehtonen, E., Wartinovaara, J., Nordling, S., And Saxen, L.: Demonstration of cytoplasmic processes in millipore filters permitting kidney tubule induction. J. Embryol. Exp. Morph., 33:187, 1975.

Cherñavvsky, D.R., Sequeira López, M.L., Gómez, R.: Bases moleculares del desarrollo renal. Arch. Latin. Nefr. Ped. 2002; 2 (1): p 13 – 29.

Kabalin, J. N. Anatomía del retroperitoneo y del riñón. En: Walsh P.C, Retik A.B, Stamey T.A, Vaughan E dir. Campbell Urología. Vol 1. 6ta ed. Argentina: Editora Panamericana; 1992. p. 1 – 67.

Crouch, J. E.:The urinary system. In Crouch, J. E. (Ed.): Functional Human anatomy, 4th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1985, pp. 524 – 543.

Warwick, R., and Williams, P. L.: The urogenital system. In Warwick, R., and Williams, P. L. (Eds.): Gray's Anatomy, 36th ed. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1980, pp. 1385 – 1409.

De Austin, C.R.: Reproducción in Mammals, Book 2. Embryonic and Fetal Development, 2ª ed. Cambridge, Cambridge University Press, 1973.

De Areey, L.B.: Developmental Anatomy. Filadelfia, W.B. Saunders Co., 1974.

De Arey, L.B.: Developmental Anatomy. Filadelfia, W.B. Saunders Co., 1974.

Hamilton, W.J., and Mossman, H. W. (Eds.): Theurogenital system. In Human Embryology Prenatal Development of Form and Function. New York, Macmillan Press Ltd., 1976, p. 377.

Maizels M. Desarrollo normal del tracto urinario. En: Walsh P.C, Retik A.B, Stamey T.A, Vaughan E dir. Campbell Urología. Vol 2. 6ta ed. Argentina: Editora Panamericana; 1992. p. 1301 – 1341.

Grobstein C.: Inductive epithelio – mesenchymal interecttion in cultured organ rudiments of the mouse. Science 118: 52 – 55, 1953.

Saxen L, Lehtonen E.: Embryonic kidney in organ culture differentiation 36:2 – 11, 1987.

Lehtonen, E., Wartinovaara, J., Nordling, S., And Saxen, L.: Demonstration of cytoplasmic processes in millipore filters permitting kidney tubule induction. J. Embryol. Exp. Morph., 33:187, 1975.

Cherñavvsky, D.R., Sequeira López, M.L., Gómez, R.: Bases moleculares del desarrollo renal. Arch. Latin. Nefr. Ped. 2002; 2 (1): p 13 – 29.

Kabalin, J. N. Anatomía del retroperitoneo y del riñón. En: Walsh P.C, Retik A.B, Stamey T.A, Vaughan E dir. Campbell Urología. Vol 1. 6ta ed. Argentina: Editora Panamericana; 1992. p. 1 – 67.

Crouch, J. E.:The urinary system. In Crouch, J. E. (Ed.): Functional Human anatomy, 4th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1985, pp. 524 – 543.

Warwick, R., and Williams, P. L.: The urogenital system. In Warwick, R., and Williams, P. L. (Eds.): Gray's Anatomy, 36th ed. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1980, pp. 1385 – 1409.

Verkman A.S. Canales Acuososo de la Aquaporina y la función celular endoletial. J. Anat 2002; 200:617-622

Verkman A.S. Importancia Fisiológica de los Canales Acuosos de las Aquoporinas Ann of Med. 2002; 34:192-200

Rodríguez J. S., Vallo A. Fisiología. Función Renal y su estudio. En Nefrología Pediátrica. Ed Mosby/Doyma. México, 1996: 27 – 37

Handler, J.S., Rector F.C. Jr. : Countercurrent Multiplication system without active transport in inner medulla; New Model. Kidney Int. 1972, 2: 214 – 218.

Handler, J.S., Rector F.C., Orloff, J., Berliner, R.W., eds.: Handbook of Physiology section &Renal Physiology. American Physiological Society, 1973. p 791

Function in Pediatric Nefrology USA1999 Fourth Eddition Willian – Wilkins, Pensilvania. 59 – 79

F. Santos, V. Garcia Nieto. Función Renal Basal. En Nefrología Pediátrica. 2da ed. Aula Médica Madrid. 2006. p.39 -49

Davis bD., Avner ED. Introduction to Glomerular Diseases. En Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Text Book of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia. Saunders; 2004. 1731 – 35

Price CP, Finney H: Developments in assessment of glomerular filtration rate. Clin chim Acta. 2000; 297:55-66

Yared A, Ichikawa I: In Barrat TM, Avner ED, Harmon we eds: Pediatric Nephrology, 4th ed. Baltimore, Lippicott, Willliams, L Wilkins; 2000, ph 39-58

Guyton AD, Hall JE. En Tratado de Fisiología Médica, México Mc Gran – Hill Interamericana 10ma Ed, 2001. p 339 -441.

Capítulo 134

Maduración de la función renal

Neida Cendán Amondo

Durante los primeros meses de la vida los parámetros de función renal son cuantitativamente inferiores a la de los niños mayores o adultos. Esta limitación se define fundamentalmente al comparar los parámetros funcionales luego de efectuar la corrección oportuna por peso o superficie corporal; sin embargo, la disminución cuantitativa de los parámetros de función renal no implica necesariamente que la función renal sea inapropiada para los requerimientos impuestos para su rápido crecimiento. Por tanto, si la función renal permite mantener la homeostasis y aumento de forma adecuada

del crecimiento corporal, no puede hablarse de inmadurez renal neonatal.

Para entender los aspectos del desarrollo de la función renal y su maduración desde la etapa prenatal hay que referirse a 2 aspectos fundamentales, el desarrollo anatómico y posteriormente al desarrollo funcional.

Desarrollo anatómico. El riñón procede de 3 estructuras renales, cada una de las cuales se deriva del cordón nefrógeno: Pronefros, Mesonefros y Metanefros o riñón definitivo. En el ser humano, el desarrollo metanéfrico comienza a partir de las 5 semanas de edad gestacional (EG) con la formación de 2 órganos temporales parcialmente funcionales, el Pronefros y el Metanefros y se completa a las 34 semanas de edad gestacional, tiempo o momento crucial de la maduración de la función renal en el que se ha desarrollado un millón de nefronas por unidad renal.

Un millón de conductos procedentes del Mesonefros se reúnen para hacer posible una correcta eliminación de orina por la pelvis renal y el uréter.

La morfogénesis ocurre en forma centrífuga de manera que las primeras nefronas aparecen en la parte más profunda de la corteza renal y se denominan nefronas yuxtamedulares, que completan su maduración durante el período intrauterino, en contraste con las últimas neuronas, que se forman en la parte más superficial de la corteza renal, las cuales completan su maduración en la etapa posnatal. Esta maduración anatómica se acompaña de una redistribución del riego sanguíneo intrarrenal dirigiéndose hacia la zona más superficial de la corteza renal en la medida que la maduración anatómica posnatal tiene lugar de preferencia en las nefronas superficiales, ya que las profundas casi han completado su desarrollo o su maduración antes del nacimiento.

Esta morfogénesis desigual trae como consecuencia una heterogeneidad anatómica y funcional con una corteza interna relativamente madura y una corteza externa relativamente inmadura al nacer, con un crecimiento glomerular y tubular no uniforme con el correspondiente desequilibrio funcional entre la capacidad de filtración y la capacidad de reabsorción.

Aspectos del desarrollo de las funciones renales

Durante la vida intrauterina, la función del sistema néfrico es mínima, pero puede decirse que en el feto hay circulación sanguínea renal, filtración glomerular y función tubular, aunque en niveles muy bajos. Entre las 10 a 12 semanas de edad gestacional se elabora orina por medio de nefronas inmaduras y en vías de desarrollo, hacia la 14 semana el asa de Henle funciona y esta orina es quien mayormente contribuye al volumen de líquido amniótico aproximadamente a las 20 semanas de edad gestacional, líquido que no es más que una bolsa hidrostática y mecánica que brinda un complicado mecanismo de nutrición, regulación metabólica y protección del desarrollo fetal.

La orina fetal es hipotónica debido a que el riñón fetal reabsorbe activamente electrólitos y solutos y es la placenta quien regula la homeostasis de líquidos y electrólitos durante este período de la vida. La concentración elevada de electrólitos en la orina fetal es indicativo de falla en la función de reabsorción de los túbulos y ello puede estar asociado a pobre función renal posnatal. Los valores normales en la orina fetal son los siguientes: Sodio: <100 mmol/L, Cloro: <90 mmol/L, Calcio: <2 mmol/L, Fosfato: <2 mmol/L, Proteínas: <200 mg/L, ß2- Macroglobulina: <4 mg/L.

Entre las 20 a 24 semanas de edad gestacional la oliguria y anuria fetal es detectable por la presencia de oligohidramnios, por lo que la evaluación de los electrólitos en la orina es una prueba diagnóstica que nos ayuda a valorar el grado de daño renal.

Maduración del flujo sanguíneo renal (FSR). Se ha estimado mediante el uso de Doppler fetal, que el flujo sanguíneo renal fetal es de 20 ml/min alrededor de las 25 semanas de gestación, por lo que se considera bajo y se incrementa a 60 ml/min cerca del término, lo que representa 2 al 5 % del gasto cardíaco total.

La distribución del gasto cardíaco experimenta variaciones importantes desde la vida intrauterina, cuando el feto destina 3 % en perfundir el riñón en comparación con 25 % en el adulto. Estas características de la función renal fetal están dadas por un aumento de las resistencias vasculares periféricas. El tono renovascular está regulado por la interacción de factores vasoactivos y hormonas (sistema renina angiotensina), catecolaminas, prostaglandinas, oxido nítrico y endotelinas. El uso en la madre de drogas como los inhibidores de la enzima convertasa de angiotensina se asocia con un significativo decrecimiento del FSR, con vasoconstricción de la arteriola eferente. La disminución del FSR por aumento de las prostaglandinas renales, provoca a su vez una disminución del filtrado glomerular así como el uso de inhibidores de la síntesis de la prostaglandinas tienen efectos adversos sobre la función renal neonatal

La separación de la placenta supone un repentino aumento de las demandas sobre estos riñones inexpertos, sin embargo, parecen funcionar a un nivel adecuado para las necesidades del recién nacido. Con el nacimiento aumenta el FSR y en las primeras 12 horas el riñón recibe del 4 al 6 % del gasto cardíaco, el 8 al

10 % en la primera semana y las resistencias vasculares disminuyen por mecanismos miógenos, neurales, y agentes vasoactivos, aumenta el gasto cardíaco y la presión arterial media. Se consideran cambios en la secreción de prostaglandinas, prostaciclinas, arginina vasopresina catecolaminas, y sistema renina angiotensina, lo que trae como consecuencia un mayor aumento del flujo sanguíneo renal en la cortical interna y medular y en el curso de los primeros 4 días de nacido un aumento de las funciones tubulares y glomerulares.

Factores que afectan el flujo sanguíneo renal. Los factores involucrados en la disminución del flujo sanguíneo renal en el neonato se cree que sean debidos a estos factores de heterogeneidad anatómica y a factores hemodinámicos, dados por una disminución de la presión arterial, así como de una disminución de la perfusión y un volumen minuto disminuido, no obstante a los cambios hormonales que se constatan al nacimiento. Factores adversos en la etapa neonatal como el síndrome de distrés respiratorio, hipoxemia y la acidosis metabólica, pueden influir adversamente en la hemodinamia y provocar afectación del flujo sanguíneo renal. La hipoxemia lo afecta en más del 20 %, la hipercapnia en más del 25 %, la acidosis metabólica en más del 12 %, la alcalosis y acidosis metabólica en más del 15 % , así como las fluctuaciones de temperatura (hipertermia en más del 15 % e hipotermia en más del 29 %).

La estimación del flujo sanguíneo renal se hace mediante la depuración de paraaminohipurato, pero nunca se ha podido medir de forma confiable en el recién nacido. Es sabido que la excreción en recién nacidos aumenta desde 65 % en nacidos a término después de la primera semana hasta 90 % hacia los 5 meses.

Maduración de la filtración glomerular renal (FGR). La tasa de filtración glomerular depende de la tasa de flujo a través del capilar glomerular, las fuerzas de Starling al otro lado del capilar y del área de superficie y permeabilidad de la membrana basal.

En la filtración glomerular participan de forma determinante la tasa de flujo plasmático por la nefrona, el gradiente de presiones entre el capilar glomerular, el coeficiente de ultrafiltración, así como la presión oncótica de las proteínas, y otros determinantes que no dejan de ser importantes como las características de la circulación intrarrenal, ya que es el único sistema porta arterial (arteriola aferente a la salida que se capilariza en los capilares peritubulares), el que hay un vaso de alta resistencia a la salida con un régimen de altas presiones filtrante, y un lecho capilar peritubular precedido por 2 arteriolas que mantiene un régimen de bajas presiones absorbente.

El filtrado glomerular (FG) dependerá entonces de las siguientes presiones:

- Presión hidrostática del capilar glomerular (Pc) que es igual a 30 mm Hg. A esta presión se opone la presión oncótica del capilar (ðc) que es igual a 15 mm Hg.
- Presión hidrostática de la cápsula de Bowman o presión hidráulica tisular (Pt) que es igual a 12 mm Hg.

La tasa de filtración glomerular (TFG) está representada matemáticamente por la siguiente fórmula:

$$TFG = Kf [Pc – (PIT + ðc)]$$

En adultos, la presión glomerular capilar es de aproximadamente 60 mm Hg y una presión neta de filtración de 20 mm Hg, mientras que en fetos y neonatos la presión arterial media baja, asociada a una alta resistencia vascular al nivel de la arteriola eferente determina que la presión neta transglomerular solo alcance rangos entre 3 y 5 mm Hg hipoperfusión.

Las modificaciones del flujo plasmático renal (FPR) afectan la presión oncótica a lo largo del capilar glomerular y la velocidad de filtración glomerular (VFG) dependerá de manera directa del FPR y durante la reducción de este se afectará proporcionalmente la VFG.

La ultrafiltración glomerular es el resultado de la diferencia entre la presión hidrostática a través de los capilares glomerulares y la presión coloidosmótica de los coloides no filtrables. Para cada presión de ultrafiltración la cantidad filtrada dependerá de la cantidad de plasma que fluye por los capilares glomerulares y el coeficiente de ultrafiltración (Kf). Este coeficiente guarda relación con el área total de filtración y con la permeabilidad de la membrana glomerular.

Diferentes estudios experimentales han demostrado que la maduración de la VFG se debe fundamentalmente al incremento del área de filtración y en menor medida, a elevación de la presión de ultrafiltración y a una mayor permeabilidad de la membrana del capilar glomerular.

El principal regulador fisiológico del filtrado glomerular es la adenosina, que responde activamente ante el aumento en determinadas circunstancias de la tasa de filtrado glomerular. Cuando el FGR aumenta, de igual forma aumenta la cantidad de sodio filtrado y su reabsorción tubular, así como la hidrólisis del ATP, que provoca aumento de los niveles de adenosina con vasodilatación de la arteriola eferente disminuyendo así el FGR.

La intensidad de filtración glomerular (IFG), depende directamente de la EG según como puede verse en el cuadro 134.1.

Cuadro 134.1. Relación entre edad gestacional y velocidad de filtración glomerular

Edad gestacional (s)	VFG (ml/min/1,73 m^2 sc)
21- 30	10-13
34-36	15-18
RNT	20
2-3 meses	60-70
12-24 meses	100-110

Después de las 34 semanas de edad gestacional se incrementa con rapidez de manera semejante que en los recién nacidos a término durante las primeras semanas de vida posnatal

La FG en el recién nacido está disminuida debido a un conjunto de factores:

- Pequeña área capilar del glomérulo disponible para la filtración.
- Inmadurez estructural de los capilares glomerulares, que trae como consecuencia poca permeabilidad al agua.
- Presión arterial baja.
- Hematocrito elevado al nacer.
- Resistencia vascular intrarrenal elevada (12-18 veces mayor que en el adulto).

Otros estudios destacan que la menor FG al nacer podría ser un mecanismo de defensa de la composición corporal, pues el túbulo correspondiente a cada glomérulo es de menor tamaño y tiene menor capacidad para manejar una carga importante de electrólitos, y así se mantendría un adecuado balance glomerulotubular entre la capacidad de filtración y la de transporte tubular. Esto se logra a través de la vasoconstricción de la arteriola aferente, el mismo mecanismo que ocurre en la insuficiencia renal aguda donde la VFG permanece baja hasta que no adquiera la capacidad suficiente para el transporte tubular.

Las enfermedades de la gestación afectan el desarrollo glomerular fetal e inducen a restricción del crecimiento intrauterino. Tanto el crecimiento glomerular prenatal como posnatal dependerá de la variedad de desórdenes que pueden presentarse y las consecuencias pueden ser a largo plazo, así se ha demostrado, que los neonatos con crecimiento intrauterino retardado (CIUR) pueden presentar en la adultez cifras de hipertensión, lo cual es debido a la oligonefronia que suelen tener. En un estudio realizado, sobre hipertensión y cambios vasculares se demostró, en el momento del estudio, que los adultos con una edad gestacional media al nacer de 30 semanas exhibieron cifras más altas de presión arterial que aquellos que nacieron a término.

Otros procesos patológicos, como la hipertensión materna, así como insultos posnatales especialmente en el recién nacido pretérmino con una glomerulogénesis deficiente pueden afectar la hemodinamia y provocar injuria renal.

Implicaciones clínicas de la inmadurez de la función glomerular:

- En los RN pretérminos de muy bajo peso limita la eliminación rápida de una sobrecarga acuosa.
- Alarga la vida media de la digoxina, aminoglucócidos o limita su eficacia, como es el caso de la furosemida.
- El uso de drogas nefrotóxicas especialmente en los neonatos pretérminos enfermos con cuadro clínico de hipotensión, hipovolemia e hipoxemia puede disminuir aún más la filtración glomerular renal.
- El uso de tolazolina, indometazina, ibuprofeno, captopril puede disminuir de forma importante el filtrado glomerular renal.

Se ha reportado que el uso de drogas antiinflamatorias no esteroideas (ibuprofeno) en el neonato pretérmino para el tratamiento del cierre del ductus arterioso permeable, provoca una reducción importante de la perfusión renal y el riñón inmaduro es potencialmente sensible a estos efectos. Casi siempre en estos neonatos con un ductus arterioso hemodinámicamente significativo se asocia una pobre perfusión renal y se especula por algunos autores si los efectos renales adversos con el uso de estas drogas quizás estén exacerbados por la baja filtración glomerular renal que precede a la administración de las drogas.

Estimación de la velocidad de filtración glomerular. La VFG se mide de forma habitual mediante la depuración de creatinina, un cromógeno endógeno producido en forma constante, que se relaciona con la masa muscular del individuo. Esta depuración es semejante a la inulina, sustancia que se considera expresa la FG, porque solo es eliminada por este mecanismo, sin mayor participación del túbulo. Al nacer la creatinina sérica (Crs) refleja los valores maternos y disminuye en los primeros días y hacia el 5to. día los valores son entre 25 y 35 mmol/L (0,3 a 0,4 mg/dl). La creatinemia está más elevada en el RN pretérmino, tanto más cuanto menor sea la edad gestacional.

Diferentes estudios han mostrado que los cambios de la creatinina al nacer, se relacionan con las enfermedades gestacionales y que los niveles de creatinina en el RN menor de 32 semanas aumentan entre el segundo y el cuarto día de vida para posteriormente decrecer lentamente. En estos recién nacidos con antecedentes prenatales de

hipertensión materna, así como en el abruptio placentae existen niveles altos de creatinina de forma significativa como también cuando se usan drogas anti-inflamatorias no esteroideas en el ductus arterioso permeable durante el período posnatal inmediato (Cuadro 134.2).

Cuadro 134.2. Relación entre creatinina sérica (mg/dl) y edad gestacional (semanas).

Edad gestacional (s)	Crs 1 semana	Crs 2-8 s	Crs Mayor de 8 s
25-28	1,4+- 0,8	0,9+-0,5	0,4+-0,2
29-34	0,9+-0,3	0,7+-0,3	0,35
38-42	0,5+-0,1	0,4+-0,1	0,4+-0,1

Schwartz. Clin Pediátricas de Norteamérica 1987

La cantidad de Crs eliminada por vía renal refleja fundamentalmente la masa muscular, lo cual guarda relación en cada grupo de edad con la talla en centímetros.

Se aplican fórmulas de cálculo de la depuración de creatinina a partir de la concentración de Crs y sin recolección simultánea de orina. Este método sigue siendo un método sencillo para la estimación de la FG, aunque debe tenerse en cuenta que ella se puede subestimar en el prematuro de muy bajo peso debido a la reabsorción de una parte de la creatinina filtrada.

Esta fórmula se utiliza con frecuencia debido a la dificultad para medir la diuresis de 24h en el neonato (Cuadro 134.3).

$$Ccr\ (ml/min \times 1{,}73 m^2 sc) = K \times talla\ (cm)/Pcr\ (mg/dl)$$

Donde: Ccr: Representa aclaramiento de creatinina
K: Excreción urinaria de creatinina por unidad de tamaño corporal.

Cuadro 134.3. Aclaramiento de creatinina sérica posnatal según la edad gestacional al nacer.

Edad gestacional (s)	Ccr	1 semana	2-8 semanas	Más de 8 semanas
25-28	C			
	A	11,0+5,40	15,50+-6,20	47,4+-21,59
		0,64+0,33	0,88+-0,42	5,9+-5,92
29-34	C			
	A	15,34+5,60	28,70+-13,80	51,4
		1,22+-0,45	2,43+-1,37	10,8
38-42	C	40,60+14,8	65,80+-24,80	95,7+-21,70
	A	5,32+-1,99	11,15+-5,21	21,0+-6,40

C: Corregido (ml/min x 1,73m^{2}sc).A: Absoluto (ml/min).El valor de K en el RN a término de 0-1 año es de 0,45, y el pretérmino de 0,33. Schwartz. Clin Pediátricas de Norteamérica. Jun 1987.

Función tubular. Cuando se habla de función tubular en el RN, se considera que existe una insuficiencia tubular relativa para excretar orina concentrada y se destaca que tanto para la reabsorción o secreción de sustancias de transporte activo, como la glucosa o el paraaminohipurato, se encuentran también valores cuantitativamente disminuidos.

El reconocimiento de esta situación en la etapa neonatal es de suma importancia en la prescripción de medicamentos como la indometazina, furosemida, de amplio uso en las unidades de Terapia Intensiva Neonatal, ya que muchos sistemas tubulares son inmaduros y los mecanismos de secreción tubular activa, tanto para la secreción de ácidos como bases orgánicas, está disminuida.

Utilizando glucosa, sodio y más recientemente macroglobulina β_2 como marcadores para estudiar la función tubular, se ha comprobado que la reabsorción tubular de estas sustancias aumenta con la edad gestacional. En relación con la glucosa se sabe que en el RN a término el umbral tubular para la glucosa es similar que en el adulto y niños de mayor edad, en contraste con el RN pretérmino, en el cual se plantea que la glucosuria es constante en los menores de 30 semanas.

Regulación de sodio y agua. Conservación del volumen y tonicidad del medio interno. Uno de los roles primarios de los riñones es mantener el volumen y tonicidad del medio extracelular, por lo que se realiza a lo largo de toda la nefrona un complejo mecanismo de reabsorción de agua y solutos que en el neonato a término es inmadura, pero lo es más en el nacido antes del término.

La conservación del agua es una función esencial del riñón que antes del nacimiento, es la placenta la encargada de mantener dicho balance. Después del nacimiento, el riñón neonatal es el encargado de asumir esta acción, pero requiere un período de transición. Este proceso es algo complejo en el neonato pretérmino que no ha culminado la nefrogénesis, ya que esta no se completa hasta las 34 a 36 semanas de EG. El desarrollo tubular continúa por algunos años, pero estos neonatos pretérminos se enfrentan con una doble desventaja, debido a su dificultad para concentrar y preservar el agua

Capacidad de concentración y dilución urinaria. Mientras que el adulto logra una concentración urinaria de 1 400 MOsmol/kg H_2O, el neonato a término solo logra una concentración urinaria de 430 MOsmol/kg al nacer y unos 620 MOsmol/kg H_2O, alrededor de las 4 a 6 semanas de edad. La osmolaridad urinaria máxima del neonato pretérmino es significativamente más baja y su capacidad de concentración mucho

menor. La capacidad de concentrar se produce por la hipertonicidad del intersticio medular, la cual está dada por la presencia de urea y sodio en el intersticio medular, lo cual es regulado por una absorción apropiada de estos solutos y el flujo medular renal.

Los neonatos a término tienen baja capacidad de solutos osmóticamente activos en la orina durante las primeras semanas de vida posnatal, ya que inicialmente reciben una dieta alta en agua, baja en sodio y en proteína, considerándose que ellos están en estado de anabolismo proteico, con una carga muy baja de urea filtrada. Por otro lado, a pesar de existir niveles elevados de hormona antidiurética (ADH), la respuesta renal a ella es también menor.

La falta de respuesta a la ADH se produce en 2 niveles: disminución del reciclaje medular de urea e impedimento a la permeabilidad al agua del túbulo colector. En esta incapacidad de concentrar las prostaglandinas son importantes pues modifican las concentraciones hemodinámicas del intersticio medular. La capacidad renal de concentrar aumenta con la edad gestacional así como también aumenta de manera importante durante el primer año de vida y llega a niveles del adulto alrededor de los 2 años de edad.

La capacidad de dilución es normal en los recién nacidos y después de una sobrecarga acuosa pueden alcanzar valores de osmolalidad urinaria inferiores a 50 mOsmol/kg, es decir, semejante a los niños mayores o adultos. Aunque los prematuros pueden eliminar una orina diluida, no pueden excretarla con la misma eficacia que los niños mayores debido a la disminución del FG y esta limitación los hace vulnerables a una intoxicación acuosa cuando se administran líquidos hipotónicos. Tanto el mecanismo de diluir y concentrar en ellos es limitado lo que trae como consecuencia, una retención de líquido ante una carga de líquido y una respuesta de deshidratación por su limitada capacidad de concentrar ante una restricción hídrica.

En la vida fetal, el contenido de agua corporal es del 96 % y en la primera semana de vida el riñón del RN debe por un lado acomodarse a la disminución del líquido extracelular (LEC), ya que el 78 % del peso corporal está compuesto por agua, y en el RN pretérmino el 83 %, con un gran compartimiento extracelular del 53 %. Esta contracción del líquido extracelular expandido requiere de altos niveles hormonales para que durante este período de transición se mantenga el líquido extracelular, debido a ello el período posnatal inmediato está caracterizado por un relativo hiperreninismo inversamente proporcional a la edad gestacional y que juega un importante papel en el mantenimiento y redistribución del flujo sanguíneo.

Un neonato menor de 32 semanas con alto contenido de líquido extracelular, menor de 1 500 g de peso, debe perder del 1 al 3 % de su peso del nacimiento cada 24h durante los primeros 5 a 7 días de vida o sea entre el 5 al 15 %, mientras que el a término durante los primeros 5 a 7 días de vida, debe perder entre 1 a 2 % de su peso al nacer cada 24h, lo cual debe tenerse en cuenta para una adecuada administración de líquidos que permita la correcta contracción del líquido extracelular, para mantener o alcanzar un contenido total de agua corporal normal.

El manejo del sodio es un punto clave en la fisiología renal, ya que su mecanismo de reabsorción se relaciona con el transporte tubular de agua, bicarbonato, fósforo, glucosa, calcio, hidrogeniones y con la capacidad de concentración de la orina. La reabsorción de sodio se hace a lo largo de toda la nefrona, pero es más marcada en el túbulo proximal, donde se reabsorbe el 65 % del sodio filtrado mediante un proceso activo, en el cual participa la enzima Na^+ K^+ ATPasa localizada en la membrana basolateral, proceso que consume energía y que constituye una de las explicaciones para la gran irrigación sanguínea del riñón. Este proceso activo de reabsorción tubular de sodio es inmaduro durante la vida fetal, es por eso que durante todo este período, el mayor porcentaje del sodio filtrado es excretado por la orina, y la fracción excretada de sodio (FeNa) es de alrededor del 13 %.

El contenido de sodio en el feto es de 85 mmol/L comparado con el del adulto que es la mitad, ya que el feto contiene altas cantidades de cartílago, tejido conectivo y agua extracelular, los cuales tienen una cantidad de sodio elevada y una masa mucho menor de células musculares que tienen bajo contenido de sodio.

En los neonatos, la FeNa es inversamente proporcional a la edad gestacional. En los pretérminos entre 24 y 30 semanas esta fracción es del 3 al 5 % y guarda relación con el mayor contenido de agua corporal. En los RN a término al cabo de los 3 a 5 días es del 1 % o menos, como en el adulto, y al igual que en ellos, los riñones tanto del neonato pretérmino como a término reciben adecuada información sobre el exceso de LEC por lo que se ponen en operación los mecanismos de reabsorción de sodio.

Independientemente de la elevada cantidad de líquido extracelular, en el pretérmino existen otros factores que están involucrados en la excreción urinaria de sodio:

- Inmadurez del túbulo proximal para la reabsorción.
- Incapacidad del túbulo distocolector para recibir la carga de sodio filtrada.
- Capacidad enzimática disminuida de la bomba Na^+ K^+ ATPasa.
- Pobre respuesta a la hormona aldosterona.

Todos estos factores conllevan a que el balance de sodio sea negativo en neonatos pretérminos, por lo cual se debe prestar mucha atención en el manejo electrolítico de estos niños, ya que mientras los a término son capaces de mantener un balance positivo de sodio necesario para su crecimiento con una ingesta relativamente baja, los prematuros tienen un balance negativo durante las 2 primeras semanas de vida, no obstante a una ingesta elevada.

Se ha considerado por décadas que el recién nacido pretérmino es "perdedor de sal". Sin embargo, el aumento de la excreción urinaria de sodio tal vez sea un mecanismo fisiológico en el período neonatal precoz. El recién nacido de muy bajo peso tiene una pérdida insensible de agua libre de sodio elevada y el riñón excreta sodio en un intento de compensar este desequilibrio. Puede existir la tentación de ofrecer una gran cantidad de líquido, pero tal aumento incrementará aún más las pérdidas de sodio urinario, por lo que hay que tener en cuenta, según lo muestran otros estudios, las entidades nosológicas de este tipo de pacientes y la edad gestacional.

Homeostasis del ión potasio. El potasio es el catión predominante del espacio intracelular. La concentración plasmática de potasio depende de un balance externo de potasio que regula el contenido corporal de este catión y de un balance interno que regula su distribución intracelular y extracelular. El 98 % del potasio corporal está contenido en el líquido intracelular. La homeostasis del potasio depende del balance de su transporte intracelular y extracelular; del balance entre la absorción y excreción al nivel gastrointestinal, así como de la excreción urinaria de este catión. Durante la gestación, la excreción de potasio es baja, y la concentración sérica de potasio es alta, excediendo los 5 a 6 mmol/L.

El potasio es esencial para el rápido crecimiento neonatal, por lo que mantener su balance es muy importante para mantener un óptimo crecimiento y desarrollo neonatal. El equilibrio negativo del potasio posterior al nacimiento tal vez sea fisiológico, sin embargo, en el críticamente enfermo, este estado puede ser exagerado y suele excretarse un porcentaje significativo del potasio total del organismo por estar limitada la secreción al nivel tubular.

Normalmente, el potasio es manejado por filtración glomerular y reabsorción o secreción tubular. El control de la excreción final de potasio se efectúa en el túbulo colector: su secreción es mediada por la aldosterona. En los RN a término las concentraciones plasmáticas de potasio en las primeras semanas de vida son elevadas pudiendo alcanzar valores entre 6 ó 6,5 mEq/L, y en el prematuro puede llegar a cifras de 7 mEq/L. En el menor de 34 semanas, la excreción de potasio es baja, (FeK baja) considerándose directamente proporcional a la edad gestacional e inversamente proporcional a la FeNa, por una inmadurez de la respuesta renal a la aldosterona, lo que traerá como consecuencia defectos en la reabsorción de sodio y en la excreción de potasio.

Se ha demostrado que la limitada capacidad del neonato pretérmino en la secreción de potasio predispone a la hipercaliemia, así como la inmadurez de la actividad de la enzima Na^+ K^+ ATPasa que provoca una baja entrada de potasio a la célula

Regulación del calcio, fosfato y magnesio. La homeostasis del calcio, fosfato y magnesio está regulada por el tracto gastrointestinal, huesos y riñones.

Entre las 26 a 36 semanas de la gestación se acumula 130 mg elemental de calcio por día y es transportado durante toda la vida fetal contra un gradiente de concentración por su necesidad para un rápido y adecuado crecimiento y mineralización ósea. El feto mantiene una alta concentración de calcio ionizado, de 1,4 a 16 mmol/L comparado con el adulto normal que es de 1,1 a 13 mmol/L. El riñón fetal es capaz de convertir la 25-hidroxivitamina D en 1,25 dihidroxivitamina D y esta en la etapa posnatal contribuye a la reabsorción del calcio al nivel tubular distal y al nivel gastrointestinal. La regulación del calcio sérico es controlada primariamente por la hormona paratiroidea. El recién nacido prematuro enfermo tiene alto riesgo de desarrollar osteopenia de la prematuridad, debido a que el depósito de calcio es directamente proporcional a la EG, condición que puede ser agravada por el uso de diuréticos de asa que provocan calciuria. El mantenimiento del calcio iónico en el neonato es extremadamente importante por la actividad primordial que tiene al nivel de la célula muscular del miocardio.

El fosfato es transportado por la placenta al feto entre las 26 a 36 semanas de gestación. Las concentraciones de fosfato están reguladas primariamente por el riñón bajo el control de la hormona paratiroidea y la 1,25 dihidroxivitamina D, aproximadamente el 80 % del fósforo filtrado es reabsorbido al nivel del túbulo proximal y el 10 % en el túbulo distal. De manera contraria a lo que ocurre con otras funciones, que están disminuidas con respecto al adulto, existe un balance

positivo de fosfato, que permite un crecimiento rápido, la capacidad de reabsorción de fosfato en el RN es mayor que en el adulto y más completa en los prematuros, por lo que el riñón del neonato tiene una capacidad intrínseca para ahorrar fosfato, y sus concentraciones continúan elevadas en los primeros 3 meses de la vida, por mayor reabsorción renal, debido a la poca respuesta a la paratohormona en los túbulos proximal y distal, la baja VFG y aumento de la absorción intestinal del fósforo.

La retención renal de fosfato en los recién nacidos no es una expresión de un sistema de transporte inmaduro, más bien es una adaptación fisiológica apropiada a las demandas de fosfato durante un período de desarrollo corporal rápido.

Regulación de aminoácidos y proteínas. La reabsorción de aminoácidos se realiza al nivel del túbulo proximal contra un gradiente de concentración asociados al Na y al cloro, mediante un transporte activo secundario.

La excreción de aminoácidos en la etapa neonatal está aumentada y depende de la reabsorción transtubular neta reducida y de una aminoaciduria fisiológica transitoria. El aminoácido más comprometido es la taurina. La proteinuria varía con la EG, es transitoria y su duración es de 3 a 5 días.

Variabidad del volumen urinario. En la homeostasis juega un importante papel la regulación del volumen urinario, fundamentalmente por concentración y dilución de la orina. A las 20 semanas de gestación el flujo de orina es de aproximadamente 5 ml/h aumentando progresivamente a 10 ml/h en las 30 semanas y hasta 30 ml/h a las 40 semanas de edad gestacional.

El volumen urinario es muy variable en el RN y depende de la edad gestacional, el aporte hídrico, las modificaciones del peso en la etapa posnatal inmediata, la patología neonatal, el uso de diuréticos y otras drogas, la asistencia ventilatoria, y las malformaciones congénitas. La primera micción del RN se efectúa en las primeras 24h de nacido en el 93 % de los RN a término y pretérmino, y en las primeras 48h el 99 %. La frecuencia miccional después de las 72h es de 20 veces al día, y se considera como un flujo urinario normal entre 1 a 3 ml/kg/h.

Capacidad de acidificación renal. Los riñones son importantes en el mantenimiento del pH fisiológico del cuerpo mediante la excreción de ácidos y regular la reabsorción de bicarbonato.

La capacidad de excretar ácidos producidos diariamente por los procesos metabólicos se efectúa por intercambio activo de Na y H a lo largo de toda la nefrona, pero con características diferentes en el túbulo proximal, donde se produce reabsorción masiva de bicarbonato, mediada por la actividad de la anhidrasa carbónica e influida por la concentración de ión hidrógeno intracelular entre otros factores, sin modificación del pH urinario, con respecto al segmento distal, en que la excreción de hidrogeniones es escasa, pero el pH se modifica de forma significativa. Los ácidos orgánicos se eliminan por filtración glomerular y secreción del túbulo proximal, y las limitaciones en su excreción están dadas por: la filtración glomerular baja, inmadurez anatómica, número reducido de sitios transportadores, y una capacidad metabólica incompleta.

Durante la vida fetal, la placenta es la encargada de mantener el balance acido básico en el feto y durante este período la absorción de bicarbonato está disminuida. El pH plasmático de los recién nacidos a término es de 7,24 a 7,38; la concentración plasmática de bicarbonato es de 21 a 22 mEq/L y la brecha aniónica es de 12.

En los prematuros menores de 30 semanas el pH es de 7,20, el bicarbonato plasmático es de 14 a 18 y la brecha de aniones de 15 a 20. Las concentraciones plasmáticas de bicarbonato inferiores a las de niños mayores y adultos condujo a la conclusión equivocada de que había limitación de la excreción de hidrogeniones; sin embargo, diversos estudios han demostrado que excepto en RN antes del término, la capacidad de acidificación renal en los primeros meses de vida es comparable a la de edades posteriores.

La mayor producción de amonio guarda relación con la edad gestacional, pero también es influida por las necesidades de excreción ácida que impone el aporte proteínico de la dieta. Sin embargo, aportes iguales o superiores a 4 g/kg/d de proteínas dan una sobrecarga ácida excesiva para el riñón del recién nacido antes del término con un estado de acidosis metabólica.

Como respuesta a la acidosis metabólica transitoria que se presenta en las primeras semanas de la vida, los prematuros tienen un pH urinario mayor en la orina y menor excreción de ácido en comparación con los recién nacidos a término. A las 6 semanas de edad, la excreción de ácidos es semejante en ambos grupos. Estos valores medios son diferentes, así como el límite inferior del umbral fisiológico para cada caso individual, existen

diferentes situaciones en que estos valores son menores, por ejemplo, cuando se asocia el síndrome de dificultad respiratoria.

Diversos estudios han demostrado como factores contribuyentes en la disminución de la reabsorción de bicarbonato, la expansión del líquido extracelular, así como inmadurez de la bomba de Na^+ K^+ ATPasa y una disminución de la actividad de la anhidrasa carbónica, asociado a una inmadurez de la estructura y función de la célula epitelial. Es importante reconocer que aunque los RN a término y lactantes poseen una capacidad de excreción ácida bien desarrollada, los mecanismos renales están funcionando casi al máximo en condiciones de salud, así entonces ante sobrecargas ácidas en diversas situaciones patológicas puede aparecer asociado un cuadro de acidosis metabólica.

Resumen

El objetivo final de la función renal es mantener la homeostasis, para lo cual el riñón se adapta a las necesidades variables. La composición corporal desde la vida fetal a la adulta presenta enormes variaciones, fundamentalmente en el contenido de agua corporal, y todas estas modificaciones se hacen a través de variadas adaptaciones de la función renal. La nefrogénesis se completa a las 34 semanas de edad gestacional independientemente del momento de nacer y se produce un aumento brusco de la velocidad de filtración glomerular entre las 34 y 40 semanas de edad gestacional. El túbulo posee un patrón propio de maduración y fuertemente influido por diversos estímulos de la vida extrauterina, al nacer los glomérulos están proporcionalmente más maduros que los túbulos respectivos, alcanzándose una armonía funcional alrededor del mes de vida. Para contribuir a la eliminación posnatal de agua se excretan mayores fracciones de sodio, las que luego disminuyen hacia la segunda semana de vida, la cual está relacionada con un aumento de la filtración glomerular y una mayor maduración tubular. La capacidad de concentrar orina en los RN es mucho menor que la del adulto; sin embargo, la capacidad de dilución se considera adecuada. La excreción de ácidos fijos está también limitada, así como la reabsorción de bicarbonato, sobre todo en los RN prematuros y aún en los RN a término y cuando se sobrepasan las capacidades renales, mantener la adecuada homeostasis se establece dentro de márgenes más estrechas que en los adultos.

Bibliografía

Colomba Norero V, Andrés Maturana P. Fisiología renal en el recién nacido. Rev. Chil. Pediatr 1994; 65 (4): 234-240.

Rodríguez- Soriano J. Maduración del Riñón Neonatal. En su Nefrología Pediátrica. Ed Mosby/Doyma, México: 1996: 348.

Lisa K Kelli, Istvan Seri. Renal Developmental Physiology: Relevance to Clinical Care. NeoReviews 2008; 9: 150-161.

Guignard JP. Renal Morphogenesis and Delopment of renal Function. In: Ballard RA, Seri I, Taeush HW, Gleason CA, eds, Avery's Diseases of the newborn 8th.ed. Philadelphia PA: Elsevier Saunders 2005; 1257-1266.

J. J. Navas Palacios, B. Encabo Mayoral. Estructura renal. En su: Tratado de Nefrología. Editorial Ciencias Médicas, 1994: 1- 18.

Rabynovitz R, Peters MD, Vyas C et al. Measurement of fetal urine production in norma pregnancy by real-time Ultrasonography. Am J Obstet Gynecolog 1989; 161: 1624-1627.

Guignard JP. Physiology, Pathophysiology and acute renal-failure of the newborn Kidney. Intercambio Suiza-Cuba. La Habana 25.3.2009.

Guignard JP. The adverse effects of prostaglandin- sinthesis inhibitors in the newborn rabbit. Semin Perinatol 2002;26: 398-405.

Toth- Heyn P, Drukker A, Guignard JP. The stressed neonatal Kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. Pediatric Nephrol 2000; 14:227-239.

Oh W. Funciones renales y trastornos clínicos en el neonato. Clin Perinat 1981; 8 (2): 215.

Alvarez J. Trastornos renales frecuentes en el recién nacido: En Tapia JL, Santiago de Chile. Editorial Mediterráneo, 1995: 456-65.

Gallini F, Maggio L, Romagnoli C, el al. Progression of renal Function in premature neonates with gestational age=32 weeks. Pediatric Nephrol 2000; 15:119-124.

Pedraza A M, Gastelbondo R. Función renal en neonatos a término y pretermino. Pediatría 1995; 30 (3); 112-118.

Manalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationhisp betwen weiht at Birth and the number and size of renal glomeruli in humanos: a Histomorphometric study. Kidney Int 2000,5 (2):770-778.

George T Mandy, MD. Complications of the premature infant. Up to Date. Mayo 2008; 1-14.

Bracewell MA, Hennesy EM, Wolke D, Marlow N. the Epicure study: Growth and blood pressure at 6 years of age following axtremely preterm Birth. Arch Dis Child fetal Neonatal Ed 2008; 93: F108.

Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants, Pediatric Dev Pathol 2004; 7: 17-25.

Ohlson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent Ductus Arteriosus in preterm and/or low Birth weight infants. Cocbrane Data Base Syst Rev 2008; 23(1): CD 003481.

Auron A, Mhanna MJ. Serum Creatinine in very low Birth weight infants during their first days of life. J Perinatol 2006; 26: 755-760.

S Iacobelli, F Bonsante, C Ferdinus, M Labenne and J-B Gouyon. Factors affecting postnatal changes in serum Creatinina in preterm infants with gestational age < 32 weeks. Journal of Perinatology 2009; 29: 232-236.

Cuzzolinn L, Fanos V, Pinna B, Di Marzio M, Perin M, Tramontozzi P et al. Postnatal renal Function in preterm newborn. A role of diseases, drug and therapeutic interventions. Pediatr Nephrol 2006; 21: 931-938.

Miranda X, Sampera S, Rodríguez R. Velocidad de filtración glomerular en el recién nacido. Ajuste de la expresión de Schwartz a una muestra de neonatos de 0-7 días. Rev Cub Pediatr 1989; 61(4); 471.

Drukker A, Guignard JP. Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. Curr Opin Pediatr.2002;14::175-182.

Schwartz GJ, Evan AP. Development of solute transport in rabbit proximal tubule. I HCO-3 and glucose absorption. Am J Physiol 1983; 245:F382.
Trachtman H. Sodium and wather. In Avner E, Harmon w, Niaudet P, eds. Pediatric Nephrology. 5ta ed. Philadelphya, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
Bueva A, Guignard JP. Renal Function in preterm neonates. Pediatr Res. 1994; 36:572-577.
Domínguez Diepa F, Moreno Vázquez O, Lagarde Ampudia G y Colab. Trastornos de la Homeostasia del Medio Interno: En Guías de Prácticas clínicas en Neonatología, Ciudad de la Habana, Editorial Ciencias Médicas, 1999; 153-171.
Bell EF, Acarregui MJ. Consumo de agua restringido versus liberado para prevenir la morbilidad y la mortalidad en recién nacidos prematuros. En la Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 2. Oxford: Update Software Ltd: 1-16
Goetzman BW, Weeberg RP. Equilibrio hidroelectrolítico. En Manual de cuidados intensivos neonatales. 2da. edición. Barcelona: Mosby/Doyma, 1996: 348- 363.
Oh W. Balance hidroelectrolítico en el recién nacido de muy bajo peso. En Sola A y Urman J. Cuidados Intensivos neonatales. Buenos Aires: Científica Interamericana, 1988: 454-465.
Ruza F, Sánchez- Díaz JI. Fundamentos fisiopatológicos de la terapéutica con agua y electrolitos en el niño. En Ruza F. En su Tratado de cuidados Intensivos, 2da edición. Madrid: Norma SL, 2da edición, 1994: 607-622.
Sola A. Aspectos clínicos del manejo hidroelectrolítico. En Sola A y Urman J. En su: Cuidados intensivos neonatales. Buenos Aires: Científica Interamericana, 1988: 466-483.
Vasarhelyi B, Tulassay T, Ver A, Dobos M, Kocsis I, Seri I. Developmental chanes in erythrocite Na+ K+ ATP ase isoform expression and Function in the preterm and term neonate. Arch Dis Child 2000; 83: F125-138
Langman CB. New developments in calcium and Vitamin D metabolism. Curr OpinPediatr. 2000; 12:135-139
Rodriguez Soriano- J. New insight in the pathogenesis of renal tubular acidosis: from functional to molecular studies. Pediatr Nephrol.2000; 14: 1121-1136
Rodríguez –Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. J Am Soc Nephrol.2002; 13: 2160- 2170

Capítulo 135

Semiología

José Florín Yrabién, Diana P. Durán Casal

"Los nefrólogos son afortunados. Su especialidad está tan a horcajadas sobre la estructura humana que nunca dejan de ser médicos generales".
H.E. de Wardener, M.D.

SÍNTOMAS Y SIGNOS

Independientemente de los avances tecnológicos en los métodos de diagnóstico, sigue teniendo vigencia como primera aproximación al paciente la confección cuidadosa de la historia clínica.

En este sentido, un buen interrogatorio, la búsqueda de los síntomas y signos de las enfermedades renales y un acucioso examen físico nos permitirá seleccionar los costosos y no pocas veces invasivos exámenes complementarios y, en algunas ocasiones, prescindir de ellos para formular el diagnóstico.

En las enfermedades renales es imprescindible la confección de una historia clínica detallada, que debe incluir un minucioso interrogatorio y una exploración física completa. Esto conjugado con exámenes complementarios da la posibilidad en la gran mayoría de los enfermos de reconocer los síntomas y signos de las enfermedades renales, determinar su causa, valorar la gravedad del padecimiento y llegar al diagnóstico nosológico.

En la práctica nefrológica diaria nos encontramos con diferentes síntomas y signos por los cuales acuden nuestros pacientes a consulta (Cuadro 135.1).

Cuadro 135.1. Síntomas y signos más frecuentes de las enfermedades renales.

- Hematuria
- Proteinuria
- Edema
- Oligoanuria
- Poliuria
- Trastornos de la micción
- Dolor lumbar
- Hipertensión arterial

El interrogatorio debe incluir los antecedentes personales y familiares porque muchas nefropatías tienen una clara trasmisión familiar dominante o recesiva (nefritis intersticial hereditaria o enfermedad de Alport, riñones poliquísticos, acidosis tubular, entre otras).

En los antecedentes personales debe hacerse hincapié en la exposición, ingestión o administración parenteral de drogas nefrotóxicas (aminoglucócidos, sustancias de contraste yodado, antiinflamatorios no esteroideos, paracetamol, metales pesados, etc.). También ciertas enfermedades sistémicas pueden asociarse a nefropatías (lupus eritematoso sistémico, púrpura de Shonlein-Henoch, síndrome hemolítico urémico, etc.). En ocasiones, el diagnóstico de estas condiciones se establece a partir del compromiso renal.

La mayoría de las nefropatías evolucionan solapadamente y no muestran alteraciones groseras en el aspecto de la orina ni en la diuresis, aún en presencia de una enfermedad renal avanzada.

Comúnmente, el nefrólogo es consultado por signos y síntomas que pueden obedecer a enfermedades del riñón, de las vías urinarias o que no correspondan a ninguna de estas.

Hematuria

Para establecer el diagnóstico de este signo es preciso excluir las falsas hematurias, ya que la apariencia de sangre en la orina puede ser producida por coluria o por pigmentos derivados de alimentos o de medicamentos.

La hematuria puede ser microscópica o macroscópica pudiendo aparecer de color rojo, levemente rojizo o marrón oscuro. La presencia de coágulos orienta a una enfermedad urológica, aunque la ausencia no la descarta. Es importante establecer el diagnóstico topográfico de la hematuria, así; si la hematuria es inicial podemos inferir que la lesión está al nivel de la uretra distal; si es terminal, al nivel de la vejiga o uretra proximal y si es total, la localización es en riñón o vías urinarias altas. Posteriormente, se hace necesario en las hematurias totales precisar si se trata de una hematuria glomerular o no glomerular, pues los estudios que deben realizarse a posteriori, difieren. Sospechamos una hematuria de origen glomerular cuando se asocia a hipertensión arterial, edemas y se constata la presencia de proteinuria, cilindruria, deformidad de los hematíes, en particular cuando hay mas del 10 % de acantocitos en la muestra de orina estudiada con microscopio de contraste de fases. La hematuria de origen no glomerular se acompaña en ocasiones, de coágulos, dolor lumbar y/o abdominal, lo que nos hace sospechar la presencia de una litiasis o coágulos produciendo el típico cólico renal.

Las causas más frecuentes de hematuria glomerular en nuestro medio son en primer lugar la glomerulonefritis posinfecciosa, en particular la posestreptocócica y la nefropatía por IgA o enfermedad de Berger y la causa más frecuente de hematuria no glomerular es la hipercalciuria idiopática.

Proteinuria

En las orinas de personas sanas puede encontrarse proteinuria en cantidad menor de 4 mg/m^2/h o menor de 150 mg/día, se considera una proteinuria de ligera a moderada cuando está en el rango de 4 a 40 mg/m^2/h y de rango nefrótico cuando es mayor de 40 mg/m^2/h.

La proteinuria frecuentemente constituye el primer indicio de una enfermedad renal, se expresa clínicamente por la presencia de espuma en la orina y puede ser detectada en niños totalmente asintomáticos. Esta puede ser de origen tubular, glomerular o mixta.

Existen situaciones donde se detectan proteínas en la orina sin significación de enfermedad renal: fiebre, deshidratación, ortostatismo, ejercicios físicos e insuficiencia cardíaca. La proteinuria persistente es indicativa de enfermedad renal.

Para evaluar una proteinuria es de gran utilidad la relación proteína/creatinina (mg/dl) en muestra no cronometrada de orina. Los valores normales son menores de 0,2; los valores mayores son patológicos; la relación mayor de 1 es de rango nefrótico.

Edema

El edema representa un aumento de líquido en el espacio intersticial por aumento de la presión hidrostática capilar con retardo de su excreción por la circulación linfática o de su retorno al capilar venoso por reducción de la presión oncótica del plasma. Su formación local se facilita en sitios de tejido laxo (región palpebral) o por la gravedad en la bipedestación (región maleolar), como ocurre en la glomerulonefritis aguda y en la uremia crónica. En el síndrome nefrótico, las pérdidas de proteínas por la orina son cuantiosas, con el consiguiente desarrollo de hipoalbuminemia y edema que tiende a generalizarse hasta llegar a la anasarca, asociado a ascitis e hidrotórax; la retención de sodio agrava y perpetua este trastorno. Otras causas de edema extrarrenales, como insuficiencia cardíaca, hepatopatías, o desnutrición proteicoenergética se excluyen ante la falta de datos clínicos y la ausencia de proteinuria.

En resumen, el edema renal se detecta en las siguientes situaciones: síndrome nefrótico, síndrome nefrítico, insuficiencia renal aguda e insuficiencia renal crónica.

Oligoanuria

Un niño o un adolescente euvolémico con función renal normal excreta entre 1,5 a 3 ml/kg/h.

La oliguria es la emisión de volúmenes de orina inferiores a 12 ml/m^2/h en niños mayores y menor de 0,5-0,8 ml/kg/h en neonatos y lactantes. Por lo general, representa una respuesta fisiológica compensadora ante un balance hídrico negativo. En enfermedades glomerulares, con capacidad funcional

tubular conservada, se observa oliguria por aumento de la reabsorción de sodio y agua, esto puede ocurrir sin reducción de la velocidad de filtración glomerular como en el síndrome nefrótico primario o idiopático o con moderada reducción como en la glomerulonefritis aguda. En ambos casos, la fracción excretada de sodio filtrado es del 1 %.

Poliuria

Se considera poliuria cuando el volumen urinario excede los 3 ml/kg/h, la patogenia de las poliurias se debe a alguno de los 4 mecanismos siguientes:

- Excesiva ingestión de líquidos:
  – Polidipsia psicógena o potomanía.
  – Polidipsia hipotalámica.
- Disminución de la reabsorción tubular de agua:
  – Deficiencia de hormona antidiurética:
  – Diabetes insípida central.
- Con resistencia a la hormona antidiurética:
  – Diabetes insípida nefrogénica hereditaria.
  – Diabetes insípida nefrogénica adquirida.
- Osmótica (excesiva excreción de solutos endógenos o exógenos):
  – Solutos endógenos (diabetes mellitus).
  – Solutos exógenos (manitol, glucosa hipertónica o solución salina).
- Combinación de mecanismos (resistencia a la hormona antidiurética y osmótico):
  – Corrección de uropatía obstructiva.
  – Insuficiencia renal crónica.

Trastornos de la micción

La disuria, la polaquiuria y la enuresis expresan problemas urológicos de naturaleza obstructiva o inflamatoria, los cuales constituyen el 20 % de las causas de insuficiencia renal crónica.

La disuria se expresa en el lactante por llanto durante la micción. El examen físico de los genitales externos y las características del chorro urinario ponen en evidencia el diagnóstico de estenosis del meato uretral, parafimosis o valva de uretra posterior.

En niños con infecciones del tracto urinario, con reflujo vesicoureteral, o ambos, se pierde el control de la micción voluntaria y ocurre enuresis. También debemos sospechar hipercalciuria en niños que presentan trastornos disúricos y enuresis.

Dolor lumbar

El cólico "nefrítico" se presenta en casos de litiasis renal, en pacientes con hipercalciuria idiopática, también en casos de pionefrosis o de absceso perirrenal donde se acompaña además de fiebre y toma del estado general. El dolor abdominal o lumbar al final de la micción puede hacernos sospechar la presencia de un reflujo vesicoureteral, hidronefrosis o ambos trastornos.

En presencia de hematuria, dolor lumbar, tumoración renal e hipertensión arterial debemos sospechar la trombosis de vena renal.

Hipertensión arterial

El 80 % de las hipertensiones arteriales en los niños son causadas por enfermedades renales.

Los mecanismos involucrados en la génesis de hipertensión arterial de causa renal son:

- Retención de sal y agua con expansión del volumen sanguíneo, es el caso de la fase inicial de las glomerulonefritis aguda donde existe un aumento de la reabsorción debido a una reducción moderada de la velocidad de filtración glomerular.
- En la insuficiencia renal crónica (IRC) la hipertensión arterial generalmente se produce por expansión del volumen circulatorio, clasificándose dentro de las hipertensiones volumen dependiente, no obstante, habría que valorar la enfermedad de base como sería el caso de algunas glomerulopatías o en la hipoplasia renal segmentaria, que estarían dentro de las hipertensiones reninodependiente.
- La hipertensión renovascular se produce como consecuencia de la reducción del flujo sanguíneo renal que provocaría el estímulo para la producción de renina.

La Second Task Force on Blood Pressure in Children realizó estudios de referencia de valores de normalidad, en su último estudio en 1996 recoge que los percentiles de PA fueron reajustados y basados no solo en edad y sexo, sino también en la talla para determinada edad, lo que permite una clasificación de la PA de acuerdo con el tamaño corporal; la clasificación es de la siguiente manera (Cuadro 135.2):

Normal: TA sistólica y/o diastólica <90 percentil para edad y sexo.

Normal alta: Igual o >90 percentil, pero menos del 95 percentil para edad y sexo.

Hipertensión: Igual o >95 percentil para edad y sexo.

Cuadro 135.2. 95 percentil de PA en niños y niñas de 3 a 16 años de edad, de acuerdo con la talla.

Presión arterial	Edad (años)	Percentil talla							
		Niños				Niñas			
		p5	p25	p75	p95	p5	p25	p75	p95
Sistólica	3	104	107	111	113	104	105	108	110
	6	109	112	115	117	108	110	112	114
	10	114	117	121	123	116	117	112	114
	13	121	124	128	130	121	123	126	128
	16	129	132	136	138	125	127	130	132
Diastólica	3	63	64	66	67	65	65	67	68
	6	72	73	75	76	71	72	73	75
	10	77	79	80	82	77	77	79	80
	13	79	81	83	84	80	81	82	84
	16	83	84	86	87	83	83	85	86

Extraído de Task Force on High Blood Pressure in Children and Adolescent. Pediatrics 1996; 98:649-658

SÍNDROMES RENALES

Algunos síntomas y signos que hemos analizado pueden presentarse juntos constituyendo síndromes que son expresión de enfermedades distintas en cuanto a causa, histopatología, pronóstico y tratamiento.

Dentro de estos síndromes renales tenemos:

Síndrome nefrítico agudo: es expresión de enfermedades que tienen origen en el glomérulo, se sustenta el diagnóstico en los siguientes pilares: edema, oliguria, hipertensión arterial, hematuria microscópica o macroscópica y proteinuria de ligera a moderada. Con este síndrome se presentan diversas glomerulopatías, algunas primarias como las glomerulonefritis agudas y la glomerulonefritis rápidamente progresiva y otras secundarias como la nefritis lúpica, la glomerulopatía de la púrpura anafilactoide entre otras. El signo más característico de este síndrome es la hematuria.

Síndrome nefrótico: es un síndrome clínico humoral, expresión de enfermedades glomerulares primarias o secundarias, se caracteriza por edema generalizado que llega a la anasarca, los cuales son de fácil godet, oliguria, proteinuria de rango nefrótico, hipoproteinemia, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia. Cualquiera que sea la causa, el hecho fundamental es la proteinuria, que se debe a un aumento de la permeabilidad del capilar glomerular y a la saturación de la capacidad de reabsorción tubular.

Síndrome tubular: es expresión de enfermedades congénitas o adquiridas que afectan a una o varias de las funciones tubulares, se manifiesta clínicamente por poliuria debido a la pérdida de la capacidad de concentración urinaria, detención del crecimiento, raquitismo, nefrocalcinosis y litiasis renal, además acidosis metabólica por reducción de la reabsorción de bicarbonato o de los mecanismos de acidificación urinaria. Otras tubulopatías pueden presentar glucosuria, hiperfosfaturia e hiperaminoaciduria.

Síndrome tubulointersticial: es expresión de enfermedades congénitas o adquiridas clasificadas como nefritis tubulointersticiales donde el daño esta al nivel tubulointersticial, por lo que casi siempre reducen la capacidad de concentración urinaria manifestándose por poliuria, anemia, detención del crecimiento e insuficiencia renal.

Síndrome de insuficiencia renal aguda o crónica: puede expresarse desde el punto de vista clínico por oliguria o poliuria, anemia, astenia, hipertensión arterial, retención de azoados, acidosis metabólica, hiperpotasemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia.

Bibliografía

Gordillo Paniagua G, Gordillo De Anda R: El estudio del niño con enfermedad renal. En: Gordillo Paniagua G, Exeni R, De La Cruz J. Nefrologia Pediatrica, 2da edición, Elsevier Science. España. 2003; 79-97.

Alexander Edward A.: Oliguria y anuria. Shaul, G Massry, Richard J, Glassock. Nefrología (1): Cuba. Edición Revolucionaria 1986; 435-438.

Schrier Robert W. y de Torriente Antoine.: Poliuria y nocturna. Shaul, G Massry, Richard J, Glassock. Nefrología (1): Cuba. Edición Revolucionaria 1986; 439-446

Montgomerie John Z.: Disuria y frecuencia. Shaul, G Massry, Richard J, Glassock. Nefrología (1): Cuba. Edición Revolucionaria 1986; 447-449.

Glassock Richard J.: Hematuria y pigmenturia. Shaul, G Massry, Richard J, Glassock. Nefrología (1): Cuba. Edición Revolucionaria 1986; 450-462.

Coe Fredric L.: Cólico renal y dolor lumbar. Shaul, G Massry, Richard J, Glassock. Nefrología (1): Cuba. Edición Revolucionaria 1986; 463-468

Kaloyanides George J.: Edema. Shaul, G Massry, Richard J, Glassock. Nefrología (1): Cuba. Edición Revolucionaria 1986; 469-483.

Dennis Vincent W. y Robinson Roscoe R.: Proteinuria. Shaul, G Massry, Richard J, Glassock. Nefrología (1): Cuba. Edición Revolucionaria 1986; 484-490.

Kaplan Norman M.: Hipertensión. Pág. Shaul, G Massry, Richard J, Glassock. Nefrología (1): Cuba. Edición Revolucionaria 1986; 491-497.

García Blanco JM, Hidalgo Barquero E. Protocolo diagnostico de la hematuria. En: García Nieto V, Santos F. Nefrología Pediatrica.2da. Edicion, Madrid; Aula Médica 2006; 413-423

Aguirre Meñica M, Oliveros Perez R.: Protocolo de estudio de la Proteinuria. En: García Nieto V, Santos F. Nefrología Pediátrica 2da. Edición, Madrid; Aula Médica 2006; 425-433.

Bergstein Jerry M.: Estados que se asocian de modo especial con hematuria. En: Behrman RE., Kliegman RM., Jenson HB. Nelson Tratado de Pediatría (II) México. Mcgraw-Hill Interamericana de España, S,A.U. Décimo sexta edición. 2001. 1723-1737

Bergstein Jerry M. Estados que se asocian de modo especial con proteinuria. En: Behrman RE., Kliegman RM., Jenson HB. Nelson Tratado de Pediatría (II) México. Mcgraw-Hill Interamericana de España, S,A.U. Décimo sexta edición. 2001. 1738-1737-1744

Lahoz García MS, Renny MI. Historia Clinica. Signos y sintomas de la patología renal. En: Nefrología Pediatrica. 2008, 2da. Edición. Fundasap. Buenos Aires Argentina. 49-59.

Rees L, Webb Nicholas JA, Brogan PA. History and examination of children. En: Paedriatric Nephrology. 2006 Oxford University Press. 1-3

Hernández Marrero D, Parra Gustavo, Rodriguez-Iturbe B, García Rebollo Sagrario. Anomalias Urinarias y su tratamiento. En Lortenzo Sellarés VL, Torres Ramirez A, Hernandez Marrero D, Ayus JC. Manual de Nefrología. 2da. Edición. Ediciones Harcourt. 2002. España. 3-50.

Capítulo 136

Infección del tracto urinario

Nancy Cazorla Artiles

La infección del tracto urinario (ITU) es un proceso definido por la existencia de bacterias en el tracto urinario, con una sintomatología clínica asociada.

Existen denominaciones con las cuales se reconocen las infecciones urinarias o procesos afines, estas son:

- Pielonefritis: Es la combinación de inflamación del parénquima renal y pielocalicial.
- Cistouretritis: Inflamación que afecta a la vejiga y/o la uretra.
- Bacteriuria significativa: Recuento de bacterias en orina por encima de 100 000 colonias por mililitro.
- Bacteriuria asintomática: Recuento bacteriano significativo en orina sin síntomas precisos.
- Recaída: Cuando tras el tratamiento de una ITU se aísla el mismo germen.
- Reinfección: Es la recurrencia de la ITU por un germen diferente.
- Infección persistente: Es la que se mantiene durante y después del tratamiento.

Incidencia: El riesgo de padecer de una ITU varía de acuerdo con las diferentes edades y sexo; así vemos que durante el primer año de vida es más frecuente en el sexo masculino, después existe una tendencia mayor en el sexo femenino, hasta la etapa adulta. Se estima que en niños por debajo de los 12 meses de edad la incidencia es del 3,7 % en varones y 2 % en hembras. Después de esta edad se estima una incidencia del 6,6 % en hembras y 1,8 % en varones.

CAUSA

Los agentes causales más frecuentes son bacterias aeróbicas gramnegativas como: *Escherichia coli* que es aislada en el 90 % de los casos; además la *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Proteus* sp., *Citrobacter, Morganella, Serratia y Pseudomonas*. La frecuencia del aislamiento de estos gérmenes varía de acuerdo con la edad, a la forma de recogida de la orina, así como a la presencia de cateterismo o no; encontramos que en recién nacidos, en orinas tomadas por punción suprapúbica los agentes causales más frecuentes encontrados son la *Escherichia coli, Klebsiella y Estreptococo* del grupo B; en los prematuros, puede predominar la presencia de *Candida albicans*. En los pacientes que han recibido procedimientos quirúrgicos, cateterismo vesical, o múltiples tratamientos se aísla *Escherichia coli, Pseudomonas, Proteus mirabilis*. En adolescentes, es frecuente aislar *Stafilococcus saprophyticus*, así como adenovirus 11, 21, y 35 responsables de las cistitis hemorrágicas; así como las *Clamidias* en caso de las adolescentes del sexo femenino.

PATOGENIA

En la patogenia de esta entidad hay que tener en cuenta: Las vías de propagación de la infección, los factores relacionados con el huésped, así como los factores relacionados con el germen, como vemos en la figura 136.1.

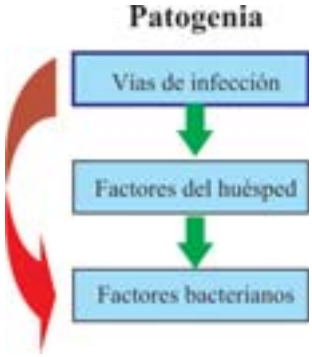


Fig. 136.1. Propagación del ITU.

En la mayoría de los casos de ITU, los gérmenes provenientes de la flora fecal entran en el tracto urinario a través de la uretra. En un inicio, el microorganismo debe ser capaz de colonizar el periné en las niñas y el saco prepucial en el varón, después asciende por la uretra y al entrar a la vejiga debe resistir el efecto de lavado natural de la micción y los mecanismos de defensa antibacterianos de la vejiga y el riñón, y después multiplicarse en la orina. Además, para causar síntomas, la bacteria debe reaccionar con el uroepitelio o el riñón de manera que exista una respuesta inflamatoria. Ya en el riñón, siguiendo la respuesta inflamatoria inicial, existen factores bacterianos y factores del huésped que determinarán la formación de fibrosis o cicatrices (Fig. 136.2).



Fig. 136.2. Patogenia de la ITU.

Vías de infección

- Vía ascendente: Las bacterias que colonizan la zona periureteral pueden entrar en la uretra. En condiciones normales, un pequeño número de bacterias pueden alcanzar la vejiga, pero estos microorganismos pueden ser eliminados por el vaciamiento vesical y los mecanismos de defensa del huésped. Cuando existen alteraciones del flujo urinario o por las propiedades de adherencia de los microorganismos, puede ocurrir que este mecanismo de lavado sea ineficaz. Esta es la vía de infección iatrogénica que ocurre tras el sondaje e instrumentación de las vías urinarias.
- Vía hematógena: Es probable que la mayoría de las ITU del período neonatal sean secundarias a una diseminación hematógena.

Factores bacterianos

Existen diferentes características de virulencia que pueden hacer a un microorganismo patógeno para el tracto urinario, mientras que otro sería más probable que cause septicemia. Está claro que mientras las bacterias en orina proceden del intestino, algunas de ellas tienen una especial patogenicidad para el tracto urinario.

La *Escherichia coli* es el microorganismo más frecuente involucrado en las ITU; aunque el predominio puede estar relacionado con la proximidad del intestino, que es el reservorio mayor de microorganismos patógenos urinarios, la bacteria ha de tener una patogenicidad especial, ya que otros que sobrepasan en número a la *Escherichia coli,* rara vez se encuentran en la orina. Se han atribuido a distintas estructuras que presenta esta bacteria, diferentes propiedades que favorecen su virulencia, como se observa en el cuadro 136.1.

Cuadro 136.1. Factores de virulencia del germen.

Factores bacterianos
Factores virulentos asociados a *E. coli*
Adhesinas
Fimbrias: Tipo I
Tipo II (P), (I, X, M)
Antigeno O
Antigeno K
Resistencia bacteriana a la capacidad bactericida del suero
Hemolisinas
Aerobactinas
Capacidad para romper la urea
Verotoxinas y factor citotóxico necrotizante

Las adhesinas localizadas en la cápsula de la bacteria o también en las llamadas fimbrias, son las que median la adhesión bacteriana.

La adherencia bacteriana es el paso inicial del proceso infeccioso, seguido de la invasión hística, la inflamación y el daño celular; además, de esta depende la activación de citoquinas como: interleuquinas 1, 6 y 8, las cuales inician la respuesta inflamatoria.

Las fimbrias bacterianas son estructuras que se proyectan desde la pared celular y son importantes en relación con la adhesión a las superficies. Existen 2 tipos de fimbrias: Tipo I o denominadas manosa sensibles, que es capaz de desencadenar la respuesta inflamatoria, se asocia con la formación de cicatrices renales; y la tipo II o manosa resistente que se adhiere al determinante galactósido del grupo sanguíneo P y se ha designado como P-fimbria. Los gérmenes portadores de este son capaces de aglutinar los hematíes. Los receptores P están situados en las membranas mucosas humanas incluyendo las células epiteliales de la vejiga y el uréter.

El polisacárido O está ligado al lípido A, que forma parte de la pared capsular y siguiendo la lisis bacteriana se libera como una endotoxina, la cual interfiere en la peristalsis ureteral, posibilitando el ascenso de la infección al riñón, además de ser la endotoxina un potente activador de la vía clásica del complemento y, por tanto, de la respuesta inflamatoria.

Rodeando la pared capsular se encuentra el polisacárido capsular responsable de la antigenicidad K; los antígenos K interfieren en el efecto bactericida del suero mediado por el complemento e inhiben la fagocitosis, las bacterias portadoras del antígeno K tienen más facilidad para colonizar la vejiga e invadir los riñones.

El secuestro de hierro aumenta la patogenicidad urinaria como sucede con la *Escherichia coli* que tiene alta afinidad por el hierro.

Las hemolisinas disminuyen la fagocitosis y la quimiotaxis de los polimorfonucleares. Además activa la respuesta inflamatoria.

Factores del huésped

La resistencia natural del huésped: Existen estudios epidemiológicos que demuestran las diferencias en la resistencia del huésped, el 90 % de la población no sufre ITU, la mayoría de las personas solo tiene un episodio de ITU.

La orina es un medio de cultivo en un pH por encima de 6 y 7 y es inhibido por debajo de 5,5 y por encima de 8.

La osmolaridad urinaria también influye en el crecimiento bacteriano. Las orinas muy diluidas <250mOm/L se asocian con un alargamiento del tiempo medio de generación de las bacterias, el máximo crecimiento bacteriano ocurre con osmolaridad entre 300 y 1 200 mOm/L.

En presencia de una anatomía normal, el vaciamiento vesical regular elimina de forma efectiva la orina y las bacterias en cada micción.

Existen factores anatómicos que afectan este vaciamiento (Cuadro 136.2).

Cuadro 136.2. Factores relacionados con el huésped

Factores anatómicos que favorecen las infecciones
• Orgánicos:
– Reflujo vesicoureteral.
– Estenosis uretral.
– Estenosis ureteral.
– Estenosis de la unión ureterovesical.
– Estenosis de la unión ureteropiélica.
– Valva de uretra posterior.
• Funcionales
– Vejiga neurogénica.

Los factores inmunológicos. Se dice que este factor por si solo no es responsable de la producción de ITU.

Se identifica por la producción al nivel sistémico de IgA e IgM, la respuesta inmunológica local con la producción de IgA y la intensidad de la respuesta inflamatoria, en la cual se plantea que el germen, al llegar a las células de la pared vesical, produce liberación de mediadores quimiotáxicos, que conlleva al acúmulo de polimorfonucleares, se produce una respuesta inflamatoria local, con la aparición de los síntomas. La activación de los polimorfonucleares puede ser por la presencia de fimbrias, hemolisinas y por lipopolisacáridos.

La presencia o ausencia de receptores Gall-Gall localizados en el uroepitelio, influyen en la capacidad y/o gravedad de la infección. La capacidad bactericida del uroepitelio se ha encontrado disminuida en pacientes con predisposición a ITU.

Factores de riesgo

Se han identificado diversos factores de riesgo que en la infancia pueden influir en el desarrollo de una ITU.

En el primer año de vida:

- Predomino del sexo masculino (alta incidencia de malformaciones congénitas).

Después del primer año de vida:

- Predominio del sexo femenino (características anatómicas de la uretra femenina, así como la proximidad del orificio uretral con las demás estructuras de la región perianal).

Las diferentes malformaciones congénitas:

- El reflujo vesicoureteral.
- Las litiasis.
- Anomalías de vejiga.

La hipercalciuria idiopática.

- El hábito retenedor.
- La constipación.
- Técnicas de aseo.

Es importante explicar a los padres las técnicas de aseo adecuado de los genitales, pues una técnica inadecuada contribuye al arrastre de bacterias procedentes del ano hacia las vías urinarias, favoreciendo las infecciones. El aseo de los genitales debe hacerse de forma independiente de adelante hacia atrás, las niñas no deben de bañarse en palanganas y de ser posible debe realizarse el baño de pie.

Factores de riesgo

- Edad y sexo.
- Obstrucción de vías urinarias.
- Litiasis.
- Hipercalciuria.
- Reflujo vesicoureteral.
- Anomalías congénitas de vejiga y uretra.
- Anomalías neurológicas de vejiga.
- Traumatismo renal.
- No lactancia materna.
- Técnicas de aseo inadecuado.
- Vulvovaginitis.
- Hábito retenedor.
- Constipación.
- Adolescente (actividad sexual).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico de la ITU va a estar influido por muchos factores: la edad, el sexo, la presencia o ausencia de alteraciones anatómicas, la localización de la ITU y el intervalo desde la última ITU.

ITU neonatal: Puede comportarse como la manifestación de una sepsis generalizada, los síntomas son muy variables y pueden preceder al urocultivo: pérdida de peso, fiebre, irritabilidad, hipotermia, cianosis, ictericia, distensión abdominal, vómitos, diarrea, deshidratación, acidosis, irritabilidad, temblores, convulsiones.

ITU en lactantes y niños menores de 2 años: Siguen inespecíficas como pérdida de peso, estacionamiento en la curva de peso, anorexia, decaimiento, síntomas digestivos y fiebre.

ITU en el niño mayor: En los niños mayores con control esfínteriano pueden aparecer síntomas urinarios, urgencia miccional, trastornos en el chorro, polaquiuria, orinas turbias, malolientes, además de dolor lumbar o abdominal, vómitos, fiebre.

Elementos clínicos que hay que tener en cuenta en dependencia de la edad de los niños:

Síntomas y signos clínicos

Menores de 2 años:

Importantes:

- Antecedentes familiares.
- Ecografías prenatales.
- Fiebre elevada sin foco.
- Afectación del estado general.
- Anomalía del hábito o chorro miccional.
- Llanto durante la micción.
- Orina maloliente y turbia.

Inespecíficos:

- Vómitos.
- Diarrea.
- Detención curva ponderal.
- Irritabilidad / apatía.

Mayores de 2 años

Importantes:

- Fiebre elevada.
- Anomalías de hábitos miccionales.
- Urgencia miccional.
- Orinas malolientas y turbias.
- Dolor lumbar.

Inespecíficos:

- Dolor abdominal difuso.
- Vómitos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de presunción o sospecha de ITU se basa en síntomas clínicos y analíticos, en espera de la confirmación obligatoria del resultado del urocultivo.

Estudios analíticos que hay que realizar:

- Sedimento de orina.
- Tinción de Gram.
- Tiras reactivas.
- (Prueba de nitritos y Prueba de estereasa leucocitaria).
- Urocultivo.

Analítica sanguínea:

La existencia de leucocituria >10 leucocitos/mm^3 tiene una sensibilidad del 73 % y una especificidad del 81 %. Existen otras causas de leucociturias no dependientes de las ITU.

La presencia de bacteriuria >5 bacterias en un sedimento urinario por la tinción de Gram tiene una sensibilidad del 81 % y una especificidad del 83 %.

Cuando hay leucocituria y bacterias en el sedimento urinario la sensibilidad es del 99 % y la especificidad del 70 %.

Una prueba positiva para nitritos tiene una sensibilidad del 53 % y una especificidad del 98 %.

El test de esteraza leucocitaria tiene una sensibilidad del 83 % y una especificidad del 78 %.

Una prueba positiva de nitritos y estearasa leucocitaria positiva tiene una sensibilidad del 93 % y una especificidad del 72 %.

Interpretación de las pruebas de laboratorio:

Cuando se trata del sedimento urinario, la tinción de Gram, la prueba de nitritos o la de estereasa leucocitaria, su alteración puede indicar sospecha de ITU; pero la confirmación se realizará a través del urocultivo

En un paciente portador de una ITU alta, se encuentra el hemograma con leucocitosis y desviación a la izquierda, eritrosedimentación acelerada en el orden de 3 cifras, la proteína C reactiva elevada, la procalcitonina aumentada, la osmolaridad en orina disminuida. Las cifras de urea y creatinina están elevadas si el paciente presenta alteraciones de la función renal. En las infecciones bajas estos reactantes de la fase aguda se encuentran normales**.**

Diagnóstico microbiológico. Con el aislamiento de más de 100 000 unidades formadoras de colonias por mililitro de un solo germen en 2 muestras de orina fresca no centrifugada con buena técnica de recogida.

Cuando existe cualquier crecimiento en la orina obtenida por punción suprapúbica.

Cuando estamos en presencia de orinas no concentradas se puede realizar el diagnóstico con un recuento inferior de colonias al antes mencionado.

Métodos de recolección de la orina

El método de recogida de la orina es fundamental para un diagnóstico correcto:

- Micción limpia: Método valido para todo tipo de pacientes. Un recuento de colonias igual o superior a 10^5 col/U/ml es significativo si se asocia a sintomatología clínica específica. Cuando haya polaquiuria, recuentos inferiores deberían considerase significativos si el resto de la sintomatología es concordante.
- Técnica de realización: Se realiza lavado de los genitales con agua y jabón y agua yodada, posteriormente se recoge la muestra de orina en un frasco estéril al acecho.
- Bolsa adhesiva: Su valor fundamental es cuando no hay anomalías en el sedimento urinario y el urocultivo es negativo. Un urocultivo positivo por este procedimiento (probabilidad de falso positivo del 85 %) precisa ser confirmado mediante punción suprapúbica o sondaje vesical. Si esto no fuera posible, habría que

valorar el resultado del cultivo y la correlación que tiene con la clínica y anomalías del sedimento urinario.

- Técnica de realización: Se realiza aseo de los genitales con agua y jabón y agua yodada, posteriormente se pone la bolsa adhesiva, es importante tener en cuenta que pasados 20 min de haber colocado la bolsa, si el paciente no ha miccionado es necesario cambiar la bolsa y realizar nuevamente el aseo de los genitales, por el peligro de la contaminación.
- Punción suprapúbica aspirativa: Constituye el patrón de oro para el diagnóstico de la ITU. La mayoría de los autores dan como positivo cualquier recuento bacteriano que se obtenga.
  – Técnica de realización: Se realiza la limpieza de la zona con agua y jabón y posteriormente con soluciones antisépticas, posteriormente teniendo localizada la zona de la vejiga se punciona y se extrae la muestra de orina que se va analizar.
- Sondaje vesical: Método alternativo al anterior para una correcta interpretación del resultado. Se considera positivo cuando el recuento bacteriano es al menos $>10^4$ col/U/ml.
  – Técnica de realización: Se realiza aseo de los genitales con agua y jabón y agua yodada, posteriormente se introduce catéter vesical de un calibre que se corresponda con la edad del paciente y se extrae la muestra de orina que se va a analizar.

Es importante tener siempre presente que el patrón de oro en la recolección de la muestra de orina para el diagnóstico de la infección urinaria lo constituye la punción suprapúbica.

Clasificación de la infección urinaria

Según respuesta al tratamiento:

- Recaída: Cuando tras el tratamiento de una ITU se aísla el mismo germen.
- Reinfección: Es una recurrencia de la ITU por otro germen.
- Infección persistente: Es la que se mantiene durante y después del tratamiento.

Según su localización:

- Alta.
- Baja.

Existen criterios de localización de la ITU. La existencia de 3 o más criterios tiene una buena correlación clínica con pielonefritis aguda. La fiebre sin foco es uno de los datos clínicos más importante para sospechar el diagnóstico de pielonefritis aguda.

La presencia de signos clínicos de irritación vesical (polaquiuria, disuria, hematuria terminal) sin fiebre acompañante, orientará más hacia una ITU baja o cistitis.

La práctica de una gammagrafía renal en la fase aguda de la pielonefritis puede ayudar a establecer la existencia de daño renal, pero no siempre será posible diferenciar lesiones agudas de crónicas, salvo que se haga un seguimiento posterior.

Para realizar el diagnóstico diferencial relacionado con la localización existen métodos indirectos. En las ITU alta existirá fiebre elevada sin foco de localización, leucocitosis mayor de 10 000/mm^3, eritrosedimentación elevada mayor de 35 mm, proteína C reactiva mayor de 20 mg/dl, procalcitonina mayor de 1,0 ng/L, baja osmolaridad urinaria y presencia de cilindros leucocitarios.

Los métodos directos serían, la biopsia renal positiva, la técnica de *Smatey y cols*, que requiere de cateterización, el método de lavado de Fairley usando sondaje vesical; estos métodos son muy invasivos, por lo cual en pediatría habitualmente no son usados.

También la ITU se clasifica atendiendo a la presencia de complicaciones:

Asociada a complicaciones o no:

- Complicada. Cuando se demuestre una alteración anatómica o funcional del riñón o de las vías urinarias.
- No complicada**:** No se asocia a malformaciones del tracto genitourinario

Estudios de imagen ante la primera ITU

En la actualidad, no hay evidencias de cuáles deben ser los estudios de imagen específicos para efectuar un diagnóstico por imagen correcto. Cada una de las exploraciones utilizadas tiene sus ventajas y desventajas (Cuadro 136.3).

Criterios de hospitalización

No todos los niños pueden recibir tratamiento en el hogar. Es necesario tener en cuenta: la edad, la severidad del cuadro y los riesgos.

- Etapa de lactante.
- Sospecha de anomalías genitourinarias.
- Síndrome febril y aspecto tóxico.
- Trastornos hidroelectrolíticos.
- Imposibilidad para la terapia oral.
- Cuidado insuficiente por parte de los familiares.

COMPLICACIONES

Entre las complicaciones que se pueden enumerar en un paciente con una ITU en la fase aguda se encuentran el absceso renal y/o perinefrítico, el *shock* tóxico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y los trastornos hidroelectrolíticos.

Cuadro 136.3. Estudios de imagen ante una primera ITU

Método	Ventajas	Inconvenientes
Ultrasonido	Detecta: • Tamaño y forma renal. • Hidronefrosis • Megauréter • Litiasis • Capacidad vesical Pocas radiaciones Se puede realizar en APS	Poco útil para detectar: • Reflujo vésico ureteral • Cicatrices • Cambios inflamatorios
CUMS	Anatomía de uretra y vejiga Detectar reflujo vesicoureteral	Radiación y sondaje
Cistografía isotópica	Detección de RVU Poca radiación	No ofrece datos sobre la anatomía de la uretra Sondaje
Ganmagrafía renal (DMSA)	Detecta daño renal. Cicatrices Poca radiación	No muestra el sistema colector Radiación
Urografía	Detalles anatómicos	Reacción alérgica

APS: Atención Primaria de Salud.
RVU: Reflujo vesicoureteral.

Sospecha clínica

La actuación a partir de la sospecha clínica se refleja en la figura 136. 3.

Como expresión de una nefropatía cicatricial, de forma tardía, el paciente puede presentar hipertensión arterial, litiasis renal, falla renal progresiva.

TRATAMIENTO

Si el paciente es portador de una ITU alta y reúne los requisitos para su traslado hacia el área de hospitalización, es decir, es portador de una ITU de alto riesgo, se deben de utilizar los medicamentos que aparecen en el cuadro 136.4.

La duración del tratamiento debe ser de 10 a 14 días, se puede iniciar por vía parenteral y cuando exista mejoría clínica continuar con los preparados por vía oral.

Cuadro136.4. Antibióticos recomendados por vía parenteral

Antibiótico	Dosis /mg/kg/día	Frecuencia	Vía de administración
Cefotaxima	150	3 subdosis	i.v. ó i.m.
Ceftriaxona	50-75	2 subdosis	i.v. ó i.m.
Tobramicina	1-3	2 subdosis	i.v. ó i.m.
Gentamicina	3-5	2 subdosis	i.v. ó i.m.
Amikacina	15	2 sub dosis	i.v. ó i.m.
Ciprofloxacina	10-20	2 subdosis	i.v.
Trifamox	60-80	3 subdosis	i.v. ó i.m.



EL: Estearasa leucocitaria.
PSP: Punción suprapúbica.

Fig. 136.3. Plan de actuación.

Si el paciente es portador de una ITU alta y no tiene los requisitos mencionados anteriormente para su traslado hacia el área de hospitalización, es decir, es portador de una ITU de bajo riesgo, pueden utilizarse los preparados por vía oral. La duración será entre 7 y 10 días (Cuadro 136.5).

Cuadro 136.5. Antibióticos recomendados por vía oral

Antibiótico	Dosis /mg/kg/día	Frecuencia	Vía de administración/ Observaciones
Cefixima	8	1 subdosis	Oral
Ceftibuteno	9	2 subdosis	Oral
Cefaclor	40-50	3 subdosis	Oral
Fosfocina	100-200	4 subdosis	Oral/Riesgo de diarreas
Amoxicillina-clavulánico	40-45	3 subdosis	Oral
Nitrofurantoína	5-7	3 subdosis	Oral/Riesgo de vómitos
Trimetropin-sulfometoxazol	20-40	2 subdosis	Oral

Si el paciente es portador de una ITU baja se emplean preferentemente antisépticos urinarios por vía oral, con una duración de 5 a 7 días se considera que es suficiente para liberar al paciente de los síntomas y de la infección (Cuadro 136.6).

Cuadro 136.6. Tratamiento de una ITU baja

Antibiótico	Dosis /mg/kg/día	Frecuencia	Vía de administración/ Observaciones
Trimetropin-sulfometoxazol	20-40	2	Oral
Nitrofurantoína	5	3	Oral/Riesgo de vómitos
Amoxicillina-clavulánico	40	3	Oral

Quimioprofilaxis. Se utiliza en aquellos pacientes que presenten anomalías anatómicas y estructurales del aparato genitourinario. Se utilizan fármacos cuya excreción fundamental sea por vía renal, con el objetivo de mantener concentraciones urinarias altas del fármaco en la orina, se administra la cuarta parte de la dosis considerada como dosis terapéutica, en horas de la noche, pues es cuando más tiempo se permanece sin evacuar la vejiga, en casos de que sea un paciente sin control esfintereano se administra en 2 subdosis (Cuadro 136.7).

Cuadro 136.7. Medicamentos utilizados como quimioprofilaxis.

Dosis mg/kg/día	Frecuencia	Vía de administración
Sulfaprín	20 mg	1 dosis nocturna Oral a partir de las 8 semanas de edad
Nitrofurantoína	2 mg	1 dosis nocturna Oral
Cefalexina	20 mg	1 dosis nocturna Oral
Amoxicillina con ácido clavulánico	10 mg	1 dosis nocturna Oral
Ácido nalidíxico	20 mg	1dosis nocturna Oral
Cefixime	4 mg	1dosis nocturna Oral

PRONÓSTICO

Los niños por debajo de los 2 ó 3 años tienen un mayor riesgo de daño renal, de ahí la importancia del diagnóstico y tratamiento temprano a estas edades.

Cuando la ITU se asocia a anomalías del tracto urinario fundamentalmente a reflujo vesicoureteral y uropatías obstructivas, puede tener consecuencias a largo plazo como falla renal progresiva, hipertensión arterial y litiasis.

PREVENCIÓN

En los últimos años, la ultrasonografía prenatal ha contribuido a la prevención primaria de ITU, al identificarse la población de riesgo, las uropatías obstructivas, y el reflujo vesicoureteral en forma precoz. Se evita aumentar el daño al parénquima renal, manteniendo una quimioprofilaxis.

Se previene, sobre todo haciendo hincapié en los factores de riesgo y en el tratamiento.

Por lo cual se recomienda:

- Evitar la constipación que puede actuar y contribuir con la enfermedad.
- Insistir en la educación sanitaria en:
  – la ingesta de agua adecuada,
  – evitar el hábito retenedor, evacuar la vejiga con periodicidad.
- Usar quimioprofilaxis en los pacientes que tienen factores predisponentes del tipo anatómico o funcional.

Bibliografía

Cranberries for preventing urinary tract infections.Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23 ;(1):

Diagnostic accuracy of criteria for urinary tract infection in a cohort of nursing home residents. J Am Geriatr Soc. 2008 Feb;56(2):376-

Uropathogenic Escherichia coli dominantly suppress the innate immune response of bladder epithelial cells by a lipopolysaccharide- and Toll-like receptor 4-independent pathway. Microbes Infect. 2007 Oct 26

Clinicomicrobiological characteristics of community-acquired infections of the urinary tracts in Moscow] Urologia. 2007 Sep-Oct ;(5):18, 20-3.
The high-affinity phosphate transporter Pst is a virulence factor for Proteus mirabilis during complicated urinary tract infection. FEMS Immunol Med Microbiol. 2008 Jan 8
By the way, doctor. This year I've had four urinary tract infections. Each cleared up with antibiotic treatment. Now, my doctor is prescribing a prophylactic antibiotic, Bactrim 400/80, that I'm supposed to take every day. Are there long-term risks in this? Harv Womens Health Watch. 2007 Oct;15(2):7-8.
Corynebacterium urealyticum urinary tract infection in a cat with urethral obstruction.J Feline Med Surg. 2008 Feb 1
Clinical use of E. coli Nissle 1917 in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2008 Jan 31
Infections due to Escherichia coli producing extended-spectrum beta-lactamase among hospitalised patients: factors influencing mortality. J Hosp Infect. 2008 Jan 14
Etiology and treatment of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Am J Health Syst Pharm. 2008 Feb 1
Perineal Ultrasound Evaluation of Dysfunctional Voiding in Women With Recurrent Urinary Tract Infections. J Urol. 2008 Jan 18
Urinary Tract Infection and Vesicoureteral Reflux in Saudi Children. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2002 January-March
Piperacillin/tazobactam-heteroresistant Pseudomonas aeruginosa from urinary infection, successfully treated by piperacillin/tazobactam.J Antimicrob Chemother. 2008 Jan 22.
Increased fluoroquinolone resistance with time in Escherichia coli from >17,000 patients at a large county hospital as a function of time, culture site, age, sex, and location. BMC Infect Dis. 2008 Jan 15;8(1):4
Are beta-lactams related to higher morbidity and mortality in urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli?J Hosp Infect. 2008 Jan 12
Pyelonephritis: radiologic-pathologic review.Radiographics. 2008 Jan-Feb; 28(1):255-77
Gene discovery and vesicoureteric reflux.Pediatr Nephrol. 2008 Feb 6Urethrovesical reflux in patients with chronic cystitis] Urologia. 2007 Sep-Oct;(5):33-4
Variability in Rates of Use of Antibacterials Among 130 US Hospitals and Risk-Adjustment Models for Interhospital Comparison * Infect Control Hosp Epidemiol. 2008 Mar;29(3):203-211
Espinosa Román. Infección Urinaria En: García Nieto V; Santos Rodríguez I, Rodríguez – Iturbe B. Editores de Nefrología Pediátrica 2 da Edición. Aula Médica. Madrid 2006. Tomo I pag 507 – 526.

Capítulo 137

Hipercalciuria idiopática

José C. Florín Yrabién

La hipercalciuria idiopática (HI) se define como aquella situación clínica en la que se comprueba un aumento mantenido en la excreción urinaria del calcio, esta se considera idiopática cuando no está asociada con hipercalcemia o con otras causas conocidas de hipercalciuria.

Es la causa más frecuente de litiasis renal, tanto en la edad pediátrica como en la adulta (alrededor del 40 % en series de niños y del 60 % en las de adultos); está considerada una de las anomalías metabólicas más frecuentes en el ser humano, con tasas de prevalencia en la población sana, según algunos reportes, entre 2,9 y 6,5 %.

Existe aún una controversia importante en relación con los valores del calcio urinario aceptados como normales, posiblemente debido a la gran variabilidad de factores genéticos, fisiológicos, ambientales y alimenticios que intervienen en el metabolismo del calcio y, por ende, en su excreción urinaria.

Historia. La asociación entre una excesiva excreción urinaria de calcio y la formación de cálculos fue descrita por *Flocks* a finales de los años 30. Reportada por primera vez en adultos por *Albright* en 1953.

En niños, se comienzan a publicar los primeros casos a fines de los años 50 y comienzo de los 60, la mayoría de ellos asociados a alteraciones óseas.

En 1974, *Pak y cols.* sentaron las bases para separar a los pacientes con HI en los subtipos renal y absortivo.

En 1976, *Alhava y cols*. observaron que algunos pacientes con HI y litiasis tenían reducción de la densidad ósea.

En 1979, *Coe y cols*. establecieron el carácter hereditario de la HI, que es trasmitida con un rasgo autosómico dominante.

Y en 1981, se reconoció que la HI en los niños podía comenzar con síntomas y signos distintos a la expulsión de cálculos, como hematuria o clínica miccional, considerándose la causa más frecuente de hematuria no glomerular.
Trastornos genéticos que cursan con hipercalciuria:

- Hipercalciuria idiopática familiar.
- Acidosis tubular renal distal.
- Síndrome de Bartter.
- Enfermedad de Dent.
- Hipomagnesemia con hipercalciuria y nefrocalcinosis.
- Raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria.
- Síndrome de Fanconi.

Metabolismo del calcio. El calcio es el mineral más abundante en el cuerpo humano. El contenido corporal total es 15 a 20 g/kg, encontrándose el 99 % en los huesos y solo el 1 % (10 g) disuelto o ligado a proteínas en el espacio extracelular.
En el plasma:

– 50 % forma ionizado o libre (Ca^{2+}) - activo.
– 35 a 40 % unido a proteínas (albúmina).
– 10 a 15 % formando complejos con citrato, fosfato y oxalato.

Mecanismos patogénicos

La HI resulta de una anormalidad sistémica del calcio. Este catión debe ser absorbido en el intestino para luego participar en el proceso de oposición y resorción ósea y, finalmente, ser absorbido en casi su totalidad al nivel del túbulo renal. La HI, fue clasificada inicialmente en absortiva (aumento de la absorción intestinal) o renal (disminución de la reabsorción tubular), de acuerdo con la respuesta a una sobrecarga oral de calcio. Sin embargo, en estudios recientes, se ha comunicado la ineficacia de la prueba de la sobrecarga oral de calcio para distinguir los 2 tipos de hipercalciuria idiopática, ya que los niños diagnosticados como hipercalciúricos renales, resultaron ser hipercalciúricos absortivos, en estudios practicados 4 a 7 años después y viceversa. La tendencia actual es considerar los 2 subtipos como aspectos distintos del mismo trastorno.

Mecanismos que pueden producir hipercalciuria:

- Disminución primaria de la reabsorción tubular renal de calcio.
- Disminución de la reabsorción tubular de fosfato.
- Aumento en la absorción intestinal de calcio.
- Factores dietéticos.
- Aumento de la producción de citocinas.
- Aumento primario en la producción de prostaglandina E_2.

Alteraciones en el transporte tubular de calcio: Túbulo proximal. Para mantener la homeostasis del calcio, su excreción urinaria debe ser equivalente a su absorción intestinal. El riñón filtra aproximadamente 270 mmoles de calcio, de los cuales, más del 98 % deben ser reabsorbidos para mantener el balance de este catión. Cualquier trastorno en la reabsorción tubular de calcio ocasiona hipercalciuria y el riesgo potencial de la formación de cálculos renales. Aproximadamente el 70 % de la reabsorción ocurre en el túbulo proximal, el 25 % es reabsorbido al nivel del segmento grueso del asa de Henle, el 8 % remanente del calcio filtrado es reabsorbido en el túbulo contorneado distal y en el túbulo colector, a este nivel este transporte es regulado por la PTH y posiblemente por la $1,25(OH)_2 D_3$.

Disminución en la reabsorción tubular de fosfato: La pérdida urinaria de fosfato, bien sea adquirida o genética, puede producir hipofosfatemia, con el incremento consecuente de los niveles de $1,25(OH)_2 D_3$, lo cual ocasiona un aumento en la absorción intestinal de calcio e hipercalciuria.

Aumento en la absorción intestinal de calcio: El 90 % de la absorción intestinal de calcio sucede en el intestino delgado, mientras que el 10 % restante ocurre al nivel del ciego y del colon ascendente. El aumento en la producción de calcitriol y la hipersensibilidad a la $1,25(OH)_2 D_3$ o sus metabolitos, son 2 condiciones que pueden ocasionar un aumento de la absorción intestinal de calcio.

Factores dietéticos:

- Ingesta de sodio, se ha comprobado una relación directa entre la excreción urinaria de sodio y la de calcio, posiblemente por la disminución en la reabsorción tubular de calcio, que ocasiona el aumento de la carga de sodio al túbulo renal.
- Ingesta de proteínas. El exceso de proteínas en la dieta ocasiona hipercalciuria por varios mecanismos:
  – Aumento de la filtración glomerular.
  – Aumento en la producción de calcitriol secundario a un aumento de la masa renal.
  – Aumento de la carga ácida, la cual estimularía la acción amortiguadora del hueso para movilizar el calcio en intercambio por el exceso de hidrogeniones circulantes.
  – Estímulo de la actividad osteoclástica e inhibición de la actividad osteoblástica que ejerce la acidosis metabólica sobre el hueso.
- Ingesta de potasio. Se ha demostrado que la excreción urinaria de calcio y potasio, guardan una relación inversa. Un aumento en la ingesta de potasio disminuye la excreción urinaria de calcio, aparentemente mediante la estimulación de la reabsorción tubular de fosfato, la cual inhibe la síntesis de calcitriol y la absorción intestinal de calcio. Adicionalmente, los alimentos ricos en potasio son en su mayoría de origen vegetal, por lo que disminuyen la carga ácida y en consecuencia la excreción urinaria de calcio.

Adicionalmente los alimentos ricos en potasio son en su mayoría de origen vegetal, por lo que disminuyen la carga ácida y por ende la excreción urinaria de calcio y la excreción urinaria de citrato.

Aumento en la producción de citocinas: Es la teoría propuesta recientemente por varios autores, quienes sugieren un origen primariamente óseo de la hipercalciuria a través del incremento de la producción de citocinas de origen monocitario, con un aumento secundario de la producción de calcitriol. Es posible especular que este aumento de producción de citocinas al nivel óseo pudiese ser producido por una acidosis subclínica originada por una excesiva ingesta de proteínas.

Aumento primario en la producción de prostaglandina E_2. Esta aumentaría la síntesis de

calcitriol y adicionalmente estimula directamente la resorción ósea.

HIPERCALCIURIA SECUNDARIA

La carga filtrada de calcio puede aumentar por el incremento en la resorción ósea que ocurre en: La acidosis metabólica, el hipertiroidismo, en el hiperparatiroidismo, durante el tratamiento prolongado con esteroides, en la inmovilización prolongada y en las metástasis osteolíticas.

Este aumento de la carga filtrada de calcio también se produce con el estímulo de la absorción intestinal de calcio que se presenta en la sarcoidosis y en la hipervitaminosis D, los factores dietéticos como un exceso de sodio y proteínas animales en la dieta aumentan también la excreción urinaria de calcio.

Otro factor son las dietas cetogénicas como factor de riesgo en la producción de hipercalciuria y urolitiasis, debido a la carga ácida por su alto contenido proteico.

Pérdida de la masa ósea

Muchos pacientes hipercalciúricos, especialmente si están consumiendo una dieta deficitaria en calcio, excretan más calcio del que absorben. La fuente de este calcio urinario adicional debe ser necesariamente el hueso, el cual constituye el mayor depósito de calcio del organismo. Varios estudios han demostrado que pacientes litiásicos e hipercalciúricos, tanto adultos como niños, tienen una reducción de su masa ósea. Los mecanismos patogénicos propuestos para explicar la pérdida de masa ósea en la hipercalciuria son múltiples, ya que la resorción ósea puede aumentar por acción de muchos de los factores involucrados en la génesis de la hipercalciuria, como el aumento de los niveles de PTH o de calcitriol, la acidosis metabólica producida por una ingesta elevada de proteínas, la producción de citocinas monocitarias y la elevación de los niveles de prostaglandina E_2 .

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es conocido que la HI puede comenzar en niños con síntomas muy diversos, en ausencia de formación de cálculos. Esta situación, propia de la edad pediátrica, se denomina “prelitiasis”.

Inicialmente, la HI se asoció con la producción de cálculos o el padecimiento de cólicos nefríticos

En 1981, se describió que la hematuria macroscópica indolora podía ser una forma de presentación de la HI en niños, ese año, *Moore* mencionó otros nuevos síntomas y signos de inicio de este trastorno, como disuria, polaquiuria, urgencia miccional, enuresis nocturna, incontinencia urinaria y leucocituria estéril.

Para algunos grupos, del 25 al 42 % de los niños remitidos a centros de referencia por hematuria tienen HI.

La hematuria no es específica de la HI, puesto que otras cristalurias pueden provocarlas.

El dolor abdominal recurrente no típico de cólico renal se ha asociado, así mismo, con HI.

Valverde observó que algunos niños hipercalciúricos tenían también ITU. Por el contrario, algunos autores han propuesto que la propia infección por *E. coli* favorece un aumento en la eliminación urinaria de calcio por disminución de su reabsorción tubular, al comprobar que se reducía la calciuria una vez instaurado el tratamiento.

Queda por determinar si existe relación entre HI y baja talla.

Desmineralización ósea.

DIAGNÓSTICO

Se define como una eliminación urinaria de calcio superior a 4 mg/kg/día en, al menos, 2 muestras de orina consecutivas. Se debe recordar que para que la muestra sea válida, la eliminación urinaria de creatinina, en ausencia de insuficiencia renal, debe estar comprendida entre 13 y 22 mg/kg/día.

Índice calcio creatinina superior a 0,21 en muestra aislada de orina (no recogida en ayunas).

También para el diagnóstico de HI es preciso haber descartado la presencia de hipercalcemia y de otras causas conocidas de hipercalciuria normocalcémica; las principales causas secundarias de esta son:

- Las tubulopatías (especialmente la acidosis tubular renal), es necesario determinar los niveles plasmáticos de creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fosfatos, magnesio, y ácido úrico para descartar las tubulopatías que cursan con hipercalciuria.
- La depleción de fosfatos.
- La diabetes mellitus.
- La inmovilización prolongada.
- Artritis reumatoidea juvenil y el empleo de furosemida.

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

- Historia clínica y dietética (ingesta de sodio, de productos lácteos y de proteína de origen animal).
- Antecedentes familiares.
- Exploración física (percentil peso/talla, talla/edad).
- Anormales (pH urinario) y sedimento en la primera orina de la mañana (cristaluria). Índice calcio/creatinina.
- Determinar niveles plasmáticos de creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fosfatos, magnesio y ácido úrico.

Es necesario que estos valores sean normales para descartar las tubulopatías que cursan con hipercalciuria.

- PTH intacta. Los niveles de PTH intacta elevados son sugestivos de HI de origen renal. Esta entidad es muy rara en niños, en los que predomina la HI de origen absortivo, por lo que la mayoría de los pacientes pediátricos con HI tienen niveles normales-bajos de PTH intacta.
- Eliminación urinaria de citrato y oxalato. Los pacientes con hipocitraturia e hiperoxaluria tienen más opciones de formar cálculos renales.
- Ecografía renal (cálculos renales y nefrocalcinosis) aunque es posible detectar nefrocalcinosis en pacientes con HI, este hallazgo debe sugerir el diagnóstico de determinadas tubulopatías que cursan con hipercalciuria o defecto de acidificación urinaria.
- Niveles de calcitriol.

Resumen de los distintos tipos de HI

Protocolo de estudio para determinar el subtipo de HI

Clásicamente se ha utilizado el Test de Pack para diferenciar los distintos subtipos de HI.

Los pacientes con HI de origen renal tienen niveles elevados de PTH intacta e hipercalciuria independiente de la dieta.

HI absortiva subtipo I: tienen niveles normales de PTH, hipercalciuria independiente de la dieta, índice de excreción de calcio (IECA) en ayunas menor de 0,11 mg/100 ml GFR y seguramente niveles elevados de calcitriol.

HI absortiva subtipo II: tienen niveles normales de PTH, la calciuria se normaliza tras la dieta pobre en calcio (dependiente de la dieta) y, probablemente, los niveles de calcitriol no estén excesivamente elevados.

HI absortiva subtipo III: tienen niveles normales de PTH, elevados de calcitriol y reducidos de fosfatos, así como una eliminación urinaria de este último elevada.

Los pacientes con fasting hypercalciuria, tienen niveles normales de PTH, hipercalciuria independiente de la dieta e IECA en ayunas mayor de 0,11 mg/100 ml GFR.

Salvo para temas de investigación, en la práctica diaria, en ausencia de niveles elevados de PTH, no parece estar indicado encuadrar a cada paciente dentro del correspondiente subtipo, dada la posible evolutividad de un subtipo a otro, la influencia de la dieta previa en los resultados y que el posible tratamiento prácticamente no se modifica según el subtipo observado.

Pruebas funcionales renales.

Pruebas de concentración urinaria y de acidificación con furosemida. No obstante, existen pacientes con la asociación de hipercalciuria e hipocitraturia, en los que será necesario estudiar adecuadamente los mecanismos de acidificación para descartar la existencia de una acidosis tubular renal.

TRATAMIENTO

Dietético. La HI, como la mayoría de las anomalías metabólicas causantes de cálculos, tiene un origen genético, por lo que la predisposición litiásica se mantiene, en general, toda la vida. Por tanto, debe intentarse un control dietético de la anomalía metabólica subyacente y reservar el tratamiento farmacológico para los casos complicados.

El tratamiento dietético incluye restricción de la sal y de las proteínas de origen animal sobre todo, carnes, ambas por su efecto hipercalciúrico.

Evitar ingesta de proteínas superior a los requerimientos diarios:

– 2 g/kg/día, hasta el año de edad.
– 1 g/kg/día, mayores de 1 año.

Los lácteos deben cubrir las necesidades de calcio según la edad, evitando excesos. Una dieta pobre en calcio puede repercutir negativamente en la densidad mineral ósea y elevar, además, la oxaluria.

Ingesta de calcio entre 800 y 1 000 mg diarios.

Ingesta adecuada de cereales integrales y de pescado azul. Los cereales integrales a través de su contenido en fitatos, reducen la absorción intestinal de calcio.

El pescado azul y el aceite de pescado, a partir de su alto contenido en ácidos grasos omega 3, tienen un efecto protector en la formación de cálculos, al sustituir los ácidos grasos poliinsaturados omega 6 (precursores de la PGE_2) por los omega 3.

Ingesta incrementada de verduras, hortalizas y frutas (fundamentalmente los cítricos por su alto contenido en citratos, dado su efecto protector), especialmente, las ricas en potasio, dada la capacidad de reducción de la eliminación urinaria de sodio y de calcio que tiene una dieta rica en potasio.

Limitar ingesta de alimentos ricos en oxalatos (chocolate, ruibarbo, té, etc.).

Ingesta elevada en agua 2 000 a 3 000 ml/1,73 m^2/día.

Tratamiento farmacológico. Se preconiza el uso del tratamiento farmacológico en los casos de dolor abdominal o disuria frecuente, litiasis o cólicos nefríticos a repetición, osteopenia progresiva o nefrocalcinosis.

Las tiazidas tienen un efecto positivo en el balance cálcico y reducen la calciuria al favorecer un aumento de la reabsorción tubular renal distal de calcio, además de disminuir la excreción de oxalato. Inhiben la reabsorción ósea. Aumentan la excreción de inhibidores de la cristalización (pirofosfato, Mg y Zn).

Un efecto negativo es que disminuyen la excreción urinaria de citrato, por lo que debe siempre asociarse al citrato de potasio. Otro efecto negativo de las tiazidas es la producción de una pérdida renal de potasio, catión que tiene particular relevancia durante las etapas de crecimiento. Por último, las tiazidas producen un aumento del colesterol total, de la fracción LDL y de la relación LDL/HDL.

La dosis es de 1 a 2 mg/kg/día en una sola dosis, por las mañanas.

El citrato de potasio disminuye la excreción urinaria de calcio y aumenta la solubilidad de las sales de calcio en orina.

La celulosa fosfato es una resina no absorbible que inhibe la absorción intestinal de calcio, puede producir hiperoxaluria, su empleo es muy limitado en niños.

En los pacientes con hipercalciuria resistente a las tiazidas, se administran inhibidores de la formación de cálculos, como sales de magnesio o especialmente, citrato de potasio.

No debe olvidarse que en los casos en los que existe hipercalciuria e hipocitraturia de forma conjunta, sobre todo si el tratamiento con citrato normaliza la calciuria, debe sospecharse la existencia de una acidosis tubular renal.

En la actualidad, el uso de tratamiento farmacológico es controvertido.

Se reserva para cuando existen datos clínicos como son disuria mantenida, cólicos nefríticos a repetición, y hematuria macroscópica frecuente y cuando hay evidencia de cálculos o nefrocalcinosis en la ecografía.

Bibliografía

López Luzardo M. Hipercalciuria Idiopática. En: García Nieto V, Santos F. Nefrología Pediátrica. 2da. Edición, Madrid; Aula Médica 2006; 939-947.

López Luzardo M.: Hipercalciuria y urolitiasis. En: Gordillo Paniagua G, Exeni R, De La Cruz J. Nefrología Pediátrica, 2da edición, Elsevier Science. España. 2003; 357-365.

Bergstein JM. Estados que se asocian de modo especial con hematuria. En: Behrman RE., Kliegman RM., Jenson HB. Nelson Tratado de Pediatría (II) México. Mcgraw-Hill Interamericana de España, S.A.U. Décimo sexta edición. 2001. 1723-1729.

Torres Ramírez A. Litiasis Renal. En Lorenzo Sellarés VL, Torres Ramírez A, Hernández Marrero D, Ayus JC. Manual de Nefrología. 2da. Edición. Ediciones Harcourt. 2002. España. 51-54.

Alconcher L. Hipercalciuria. En: Nefrología Pediátrica. 2008, 2da. Edición. Fundasap. Buenos Aires Argentina. 502-507.

Rees L, Webb Nicholas JA, Brogan PA. Renal calculi and nephrocalcinosis. En: Paedriatric Nephrology. 2007. Oxford University Press. 2007. 133-139..

Sasinka M. Urolithiasis. En: Paedriatric Nephrology. 2002. ESPN Handbook. 170-172.

Penido MG, Lima EM, Marino VS, Tupinambá AL, França A, Souto MF. Bone alterations in children with idiopathic Hypercalciuria at the time of diagnosis. Pediatr Nephrol 2003; 18:133-139.

Gandica C, Gavidia I, Álvarez R, Lombartdi MA, Fragachán F. Determinación del umbral y gusto por la sal en adolescentes como una estrategia de prevención. Comportamiento 2001; 6:3-13.

Vachvanichsanong P, Lebel L, Moore ES. Urinary calcium excretion in healthy Thai children. Pediatr Nephrol 2000; 14:847-850.

Capítulo 138

Enfermedades quísticas renales

Mercedes Morell Contreras, Clara Zayda Álvarez Arias

Las enfermedades quísticas renales son un grupo de entidades clinicopatológicas que tienen en común la presencia de quistes en el parénquima renal. Pueden ser esporádicas o hereditarias, unilaterales o bilaterales, sintomáticas al nacimiento o diagnosticadas posteriormente.

En la edad pediátrica tienen mayor importancia clínica la enfermedad poliquística dentro de la que se incluye la de herencia autosómica recesiva (ARPKD) y la de herencia autosómica dominante (ADPKD).

Clasificación de las enfermedades renales quísticas

Enfermedades quísticas

- Enfermedad renal poliquística:
  - – Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ARPKD).
  - – Enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD).
- Enfermedad renal glomeruloquística:
  - – Quistes glomerulares en cuadros no sindrómicos:
    Enfermedad renal glomeruloquística autosómica dominante.
    Enfermedad renal glomeruloquística familiar con hipoplasia.

Enfermedad renal glomeruloquística esporádica.
– Asociada a síndromes mal formativos:
Esclerosis tuberosa.
Síndrome cerebro-hepatorrenal de Zellinger.
Trisomia 13.
Síndrome oro-facial-digital tipo I.
Síndrome braquimesomelia-renal.
Síndrome costilla corta–polidactilia tipo Majeruski.

- Quistes renales en síndromes malformativos hereditarios:
  – Esclerosis tuberosa.
  – Síndrome de Von-Hippel-Lindau.
  – Síndrome de Zellinger.
  – Displasia torácica asfixiante de Jeune.
  – Síndrome oro-facial digital tipo I.
  – Síndrome braquimesomelia renal.
  – Microquistes corticales en síndromes malformativos múltiples.
- Quites renales medulares
  – Enfermedad medular quística (nefronoptosis juvenil).
  – Riñón con médula en esponja (enfermedad de Cacci.Ricci).
- Quistes renales localizados segmentarios y unilaterales
  – Quistes renales simples (solitarios y múltiples)
- Enfermedad quística adquirida (pacientes de hemodiálisis)

BASES GENÉTICAS

En 1980, se sentaron las bases para la comprensión de la biología molecular de las enfermedades quísticas. *Reulers y colaboradores* en 1985, determinaron que el gen implicado en la mayoría de las familias con poliquistosis renal del adulto se encontraba en el brazo corto del cromosoma 16. Casi 10 años después, se llegó a personalizar el gen y fue designado como PKD1. Posteriormente, se observó que algunas familias afectas de ADPKD la enfermedad se debía a mutaciones en un gen diferente, y en 1994, este gen llamado PKD2 para localizarlo en el brazo largo del cromosoma 4 (4q13q-q23). El 85 % de la familias afectas de poliquistosis renal del adulto se debe a mutaciones del gen PKD1 (forma clásica de la enfermedad) y 10 % a mutación del PK2 (forma). Se han descrito familias con ligamento negativos a ambos genes, lo cual implica la existencia de un tercer gen.

Se han observado diferencias en la evaluación clínica entre la forma clásica de la enfermedad y la forma alternativa. En la forma clásica se desarrollan los quistes a una edad muy temprana, hay mayores probabilidades de progresión a la IRCT y a edades más tempranas y la HTA es más frecuente. Estos estudios moleculares permiten la detección de portadores asintomáticos en la ADPKD, y en la ARPKD permite el diagnóstico prenatal en parejas con hijos afectos.

FISIOPATOLOGÍA CELULAR

Hay 3 fases de la formación de quistes renales y en su progresivo agrandamiento:

- Hiperplasia de células tubulares.
- Secreción del fluido tubular.
- Alteraciones en la estructura y función de la matriz extracelular.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

Aumento de la ecogenicidad y del tamaño renal son los hallazgos principales del ultrasonido renal en estos pacientes.

El oligoamnios es muy frecuente, pero no constante. Es útil la medición longitudinal del riñón de forma periódica, estas alteraciones no son visibles antes de las 30 semanas, aunque las formas severas se diagnostican entre la 17 y 20 semanas de gestación.

El aumento de la alfafetoproteína y de la enzima tribalaza son hallazgos inespecíficos.

La genética molecular detecta a los portadores asintomáticos, permitiendo la detección de los hijos portadores.

PATOLOGÍA

Durante la infancia, los riñones están agrandados, conservando la silueta reniforme. Los quistes presentan una distribución periférica capsular, orientados de forma radial de la médula a la corteza.

El tamaño de los quistes es menor de 2 mm, los glomérulos y otras estructuras están disminuidas debida a la ectasia de los túbulos colectores y al edema.

La afectación hepática está siempre presente, incluso en el recién nacido. La lesión más común es la fibrosis portal con dilatación de los conductos biliares extrahepáticos, de la vesícula biliar y del colédoco.

Enfermedad renal poliquística

Se define como una alteración hereditaria consistente en la afectación de ambos riñones con quistes de forma difusa y sin displasia. Las 2 formas mayores de enfermedad poliquística hereditaria son la enfermedad poliquística autosómica dominante y la autosómica recesiva.

Enfermedad poliquística autosómica recesiva (ADPKR)

Alteración hereditaria caracterizada por dilatación de los túbulos colectores asociado a disgenesia biliar y fibrosis periportal en grados variables.

La incidencia es de 1/6 000 a 55 000 individuos. Al ser una alteración autosómica recesiva, los heterocigóticos no están afectados, ambos sexos tienen igual incidencia y el riesgo de recurrencia es del 25 % en cada nuevo hijo en parejas con riesgo.

Cuadro 138.1. Clasificación

Tipo	Comienzo	Datos clínicos	Ectasia tubular renal	Alteración hepática
Perinatal	Al nacer	Masas renales bilaterales enormes	90 %	Mínima
Neonatal	Primer mes	Grandes masas renales bilaterales	60 %	Mínima
Infantil	3-6 meses	Riñones voluminosos Hepatoesplenomegalia	25 %	Moderada
Juvenil	Niños mayores	Hepatoesplenomegalia	10 %	Grave

CUADRO CLÍNICO

Comienza tempranamente. En recién nacidos se manifiestan los signos de hipoplasia pulmonar asociada con disnea, neumotórax y atelectasia con alteración de la función renal, que puede recuperarse hasta el final de la infancia que va a la IRC terminal.

- Manifestaciones dependientes de la IRC: Retardo del crecimiento, anemia osteodistrofia renal.
- Aumento del diámetro abdominal: Nefromegalia y hepatomegalia.
- Poliuria y polidipsia.
- Hematuria microscópica o macroscópica.
- Proteinuria.
- ITU recurrente.
- Hipertensión arterial.
- Hipertensión portal en niños mayores: Hepatoesplenomegalia, sangrado por várices esofágicas, trombosis portal, hiperesplenismo con depresión medular y pruebas de función hepática normales.

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

- Ultrasonido renal: Riñones de gran tamaño con aumento de su ecogenicidad, mala delimitación corticomedular con zonas hipoecogénicas en el parénquima subcapsular. En niños grandes se observan macroquistes de menos de 2 cm y aumento de la ecogenicidad medular.
- Urograma descendente: Muestra renograma enlentecido y moteados con estriaciones medulares por aumento de contraste en los túbulos colectores dilatados. Macroquistes, distorsión del sistema colector y progresiva disminución del tamaño renal.
- Gammagrafia renal DMSA y MAG 3: Deficiente captación del radiofármaco, dependiendo del tamaño de los quistes sin repercusión renal parenquimatosa y/o excretora.
- Tomografía axial computarizada: Riñones grandes, opacificaciones radiales.

El hígado en niños pequeños aparece en la ecografía con un tamaño normal, con los conductos biliares intrahepáticos dilatados y con dificultad para la visualización de las venas portales periféricas debido a la fibrosis. En niños mayores es evidente la esplenomegalia y el aumento de la ecogenicidad hepática. A veces se observan quistes en el colédoco y más infrecuentemente quistes hepáticos macroscópicos.

PRONÓSTICO

Depende de la severidad respiratoria inicial cuya frecuencia varía del 50 al 75 %. El pronóstico renal de los pacientes sobrevivientes al primer mes de vida es bastante bueno.

La mayoría desarrollan IRC a los 20 años de edad y la hipertensión arterial se asocia a elastosis endocárdica.

TRATAMIENTO

Recién nacidos: asociado a hipoplasia pulmonar con insuficiencia respiratoria por hiperaflujo pulmonar o hepatomegalia. Se debe realizar ventilación asistida, hemofiltración, nefrectomía asociada a diálisis peritoneal, después, tratamiento sintomático.

En pacientes con IRC existe riesgo de deshidratación por la deficiencia de concentración urinaria que aumenta con la fiebre, vómitos, etc.

Poliuria severa: se usan las tiazidas que dismuyen la pérdida de agua y solutos en el túbulo distal.

En caso de acidosis metabólica se usa bicarbonato de sodio. En caso de hipertensión arterial se usan bloqueadores de los canales de calcio o betabloqueantes y diuréticos. Algunos pacientes responden a los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

En pacientes con leucocituria aséptica es necesario descartar la presencia de RVU, obstrucciones u otras anomalías del tracto urinario.

Los pacientes con IRC deben recibir tratamiento para los diferentes eventos presentes en este síndrome:

– Osteodistrofia renal-vitamina D3, quelantes del fósforo sin aluminio.

– Anemia-eritropoyetina.
– Retardo del crecimiento-hormona del crecimiento.
– Desnutrición-apoyo nutricional.
– IRC terminal-diálisis peritoneal, hemodiálisis.
– Trasplante renal como tratamiento definitivo con nefrectomía previa para controlar la tensión arterial o en el caso de grandes masas renales para dejar sitio al injerto.

Si la afectación hepática es importante se controlará la aparición de posibles complicaciones de la hipertensión portal. En algunos casos está indicado el shunt-porto cava, aunque con el inconveniente de que dificulta el posterior trasplante hepático.

Enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPRKD)

Es una alteración hereditaria que se caracteriza por la presencia de quistes en cualquier porción de la nefrona con alteraciones extrarrenales, que afectan el tracto gastrointestinal y sistema cardiovascular.

Se trasmite por herencia autosómica dominante con expresión variable y alta penetrancia que se aproxima al 100 % a los 80 a 90 años de vida.

Hay ausencia de historia familiar con frecuencia, lo cual apunta a una alta tasa de mutaciones espontáneas en el gen causal.

Es alteración renal hereditaria más frecuente con una incidencia de 1 por cada 200 individuos que puede llegar hasta 1/1 000, y es además después de la HTA, y la diabetes mellitas, la tercera causa de IRC en el adulto.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

Los hallazgos ultrasonográficos como riñones con quistes o sin ellos, o ausencia de orina en la vejiga no se evidencia hasta los 3 meses de edad. Ante la sospecha de ADPKD se debe estudiar radiográficamente a la familia, que debe incluir a los abuelos si los padres tienen menos de 30 años.

En las primeras semanas de vida se puede recurrir a marcadores de DNA que informan sobre las familias con cromosoma 16 ligado a PDK.

PATOGENIA

Se desconoce la causa de la formación de los quistes. Es posible que se formen por el transporte de solutos osmóticamente activos a través de su epitelio. Se han descrito 2 tipos de quistes según el contenido, los "sin gradiente" con concentraciones de sodio, potasio, creatinina y urea similares a la del plasma y "con gradiente" con concentraciones bajas de sodio y las concentraciones de potasio, creatinina y urea muy superiores a la del plasma.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas se presentan generalmente entre la tercera y quinta década de la vida, por lo cual ha recibido también la denominación de enfermedad poliquística del adulto. Los casos con afectación severa donde las manifestaciones aparecen de forma temprana durante la infancia puede deberse a que la herencia dominante es de origen doble.

Las manifestaciones clínicas en la edad pediátrica varían desde severas en el recién nacido, que la hacen indistinguible de la ADPKR, hasta la detección causal de los quistes en niños asintomáticos.

La forma clínica más frecuente es el dolor abdominal, que precede a la aparición de las masas renales al nivel de los flancos y a las manifestaciones de la IRC como la anemia, poliuria, osteodistrofia renal retraso del crecimiento y la hipertensión arterial, que puede estar provocada por una disminución del flujo renal, activación del sistema renina-angiotensina y al aumento de la retención de sodio.

Otras manifestaciones clínicas en niños mayores son:

– ITU o cualquiera de sus complicaciones: absceso perirrenal, hemorragia, pielonefritis crónica o sepsis.
– Leucocituria o bacteriuria cuya frecuencia aumenta progresivamente con la edad.
– Infección de un quiste renal: Más frecuente en mujeres.
– Litiasis (infrecuente en la edad pediátrica).
– Asociación a carcinoma renal.
– Quistes ováricos, pancreáticos y hepáticos, rara vez se presentan antes de la pubertad.
– Aneurismas cerebrales (raros antes de los 20 años).
– Alteraciones cardiovasculares y digestivas, poco frecuentes en la infancia.

DIAGNÓSTICO

Primera fase: en pacientes asintomáticos con riesgo de padecer la enfermedad se debe hacer un seguimiento anual para la detección precoz de hematuria, hipertensión arterial o masas abdominales palpables y se les debe realizar ultrasonido renal.

Segunda fase: en pacientes ya diagnosticados con ARPKD se deben buscar posibles anomalías cardiovasculares, hernias inguinales y quistes hepáticos, pancreáticos u ováricos.

PRONÓSTICO

Los pacientes que comienzan en edades tempranas de la vida, con síntomas severos tienen muy mal pronóstico. Por el contrario, los niños que comienzan en edades posteriores con clínica moderada tienen en general, buen pronóstico. Aproximadamente el 80 % de los niños diagnosticados con ADPKD por ultrasonido

mantienen una función renal normal durante la infancia. De manera general, la supervivencia de los pacientes ha mejorado debido al mejor control de la hipertensión arterial, al mejor tratamiento de las infecciones y al progreso de los métodos sustitutivos de la función renal

TRATAMIENTO

Los niños sintomáticos con hipertensión arterial o IRC el tratamiento es de soporte como en la ADPKR. El riesgo de HTA se relaciona con el tamaño y número de los quistes renales y su control inadecuado conduce a la progresión a la IRC.

En los pacientes con ITU u otras variantes infecciosas se debe tener en cuenta que los gérmenes más frecuentes son los gramnegativos y que la mayoría de los antibióticos penetran bien en los quistes sin gradiente, pero solo los antibióticos liposolubles como el ciprofloxacino, trimetropim, cloranfenicol y metronidazol penetran en los quistes con gradiente. Se recomienda el uso de aminoglucósidos, y en caso de sospecha de un quiste se debe asociar un antibiótico liposoluble; a veces es necesario el drenaje e incluso la nefrectomía. Los aneurismas mayores de 10 mm deben tratarse quirúrgicamente por el riesgo de rotura.

Los pacientes con IRC son tributarios de tratamiento sustitutivo de la función renal en etapas terminales; la hemodiálisis es la más utilizada, ya que el tamaño de los riñones, la presencia de hígado poliquístico, hernias inguinales o divertículos hacen que la colocación de un catéter para diálisis peritoneal sea de difícil aplicación.

El trasplante renal es el tratamiento definitivo y no existe recidiva de la enfermedad en el injerto.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE ADPKR Y ADPKD

Características clínicas comunes

– Riñones aumentados de tamaño.
– HTA.
– Alteración de la capacidad de concentración urinaria.
– Leucocituria aséptica.

Características clínicas sugestivas de ADPKR

– Presentación neonatal.
– Evolución a la IRC terminal en la infancia.
– Hepatoesplenomegalia.
– Hipertensión portal y várices esofágicas
– Colangitis bacteriana.
– Historia familiar negativa.

Características clínicas sugestivas de ADPKD

– Historia familiar positiva.
– Quistes extrarrenales.
– Aneurismas cerebrales.
– Presentación asintomática.
– Presentación renal unilateral.
– Hematuria.
– ITU.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA

- Enfermedad renal glomeruloquística.
- Enfermedades congénitas y hereditarias: Esclerosis tuberosa, riñón multiquístico displásico, nefronoptisis, síndrome nefrótico congénito, glucogenosis.
- Síndromes: Síndrome de Meckel-Gruber, síndrome de Meckel, síndrome de Ivemark, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome cerebro-hepatorrenal, trisomías 9 y 13.
- Neoplasias: Nefroblastomatosis, tumor de Wilms bilateral, leucemia, linfoma.
- Misceláneas: Pielonefritis, glomerulonefritis, nefropatías por contraste radiológico, trombosis venosa renal bilateral, nefromegalia transitoria.

TÉCNICAS DE IMAGEN EN NIÑOS CON ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA

Exámenes	**ARPKR**	**ARPKD**
Ecografía	Riñones grandes, bilaterales con aumento de la ecogenicidad difusa y pérdida de la definición corticomedular, macroquistes menores de 2 cm. Fibrosis portal hepática, dilatación intrahepática.	Riñones grandes con macroquistes mayores de 2 cm, tamaño variable. Unilateral, en ocasiones.
Urografia	Riñones grandes con pobre función, nefrograma enlentecido y estriaciones tubulares.	Quistes extrarrenales (hígado, páncreas, ovarios, bazo) Riñones grandes con cálices distorsionados rodeando los macroquistes.
Gammagrafía renal DMSA	Ausencia de definición excepto en las zonas de hipocaptación ocasionadas por el tamaño de los quistes.	

Enfermedad renal glomeruloquística

La enfermedad renal glomeruloquística incluye una variedad de entidades que se caracterizan morfológicamente por la presencia de quistes glomerulares, con escasos quistes de origen tubular o sin ellos, sin displasia, ni obstrucción del tracto urinario.

Estos quistes son dilataciones del espacio de Bowman de pequeño tamaño, aislados y separados por parénquima normal. Se localizan solo en la corteza sin afectar a los túbulos, y la estructura medular se encuentra preservada.

Se trasmite por herencia autosómica dominante, aunque puede ocurrir de forma esporádica, el hecho de que en algunas familias coexista junto a la ADPKD nos lleva a pensar que ambas entidades sean diferentes expresiones de un mismo defecto genético.

Es difícil distinguir clínicamente de otras enfermedades quísticas y hay que recurrir al examen histológico para tener la certeza.

El ultrasonido renal muestra ambos riñones aumentados de tamaño, de superficie lisa, aumento de la ecogenicidad de la corteza y de la médula, pérdida de la diferenciación en la unión corticomedular y presencia de pequeños quistes corticales.

La enfermedad glomeruloquística hipoplásica familiar, se caracteriza por riñones pequeños con trastornos del sistema colector y ausencia o alteración de las papilas. Se sugiere una herencia autosómica dominante. Evoluciona hacia la falla renal de forma precoz con posterior estabilización sin llegar al estadio final.

Perspectivas futuras. Las expectativas actuales en el estudio de las enfermedades quísticas hereditarias se centran en la clonación de los genes que permiten el defecto al nivel fisiológico y el progreso en la terapia farmacológica.

El objetivo central de la terapéutica génica en el campo de las enfermedades hereditarias es reparar totalmente la alteración genética con la introducción en el genoma del individuo afecto, de un fragmento de DNA que codifica la proteína cuya síntesis es genéticamente defectuosa. Los avances logrados en este campo abren un nuevo futuro en el pronóstico de estos enfermos.

Complejo nefronoptisis

La nefronoptisis es una enfermedad que se hereda de modo autosómico recesivo y se manifiesta en la infancia. Clínicamente se manifiesta por poliuria, polidipsia, retraso del crecimiento, normotensión hasta fases avanzadas de la enfermedad, anemia y astenia. Su evolución a la insuficiencia renal terminal es inexorable.

Las alteraciones anatómicas son tubulointerticiales. Los túbulos están dilatados en unas zonas y atróficos en otras y tienen la membrana basal irregularmente engrosada. Con frecuencia, se detectan quistes, pero no siempre, y el intersticio es fibroso, esta es la enfermedad descrita por Fanconi. La presencia inconstante de quistes ha hecho que se relacione con otra entidad en la que siempre los hay, que tiene una herencia autosómica dominante, una clínica a veces distinta y se manifiesta habitualmente en la vida adulta: se trata de la enfermedad quística medular o nefronoptisis del adulto, descrita por *Smih y Graham*. La nefronoptisis y la enfermedad quística medular se han englobado en el "complejo nefronoptisis" en el cual se incluyen, además, los casos en los que no hay antecedentes familiares y los asociados a otras patologías.

Estas enfermedades no tienen tratamiento específico y lo único que se puede hacer es evitarlas, mediante el consejo genético. Por ello, el adscribir los enfermos a una u otra entidad y no solo al complejo nefronoptisis tiene un interés más que académico.

Genética. El mecanismo de herencia es autosómico recesivo, pero en la literatura la proporción entre miembros sanos y afectos, dentro de las familias, es superior a la esperada, tal vez porque haya sesgos en la selección. Los casos esporádicos pueden ser una mutación o pertenecen a familias de tamaño reducido, por lo que pueden no tener parientes afectos.

Antinac y colaboradores han localizado en el brazo corto del cromosoma 2 una región candidata a tener un gen (NPH 1) que determinaría la nefronoptisis sin anomalías asociadas. Sin embargo, debe haber más de un gen responsable de la enfermedad, porque en ciertas familias con nefronoptisis pura no se ha podido demostrar una vinculación con estos hallazgos. En los enfermos con degeneración tapetorretiniana tampoco se ha encontrado.

Patogénesis. Es desconocida. El que exista un período de latencia entre el nacimiento y el inicio de los síntomas, junto con el espesor de la membrana basal tubular, ha sugerido que exista algún material anómalo que se deposita. Este no se ha aislado y la enfermedad no recidiva en el trasplante renal. La membrana basal contiene una cantidad adecuada de colágeno tipo IV y laminina, pero con la tinción con anticuerpos antimembrana basal tubular está reducida, se supone que falta algún componente.

El que al inicio sea raro ver quistes y el que la mera presencia de ellos no justificara la clínica, hace dudar de que la enfermedad se deba incluir entre las alteraciones quísticas renales.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Macroscópicamente, los riñones son pequeños con la corteza granulosa. La cortical es atrófica y en la unión corticomedular se pueden ver quistes, pero hay casos que no los presentan, aproximadamente una cuarta parte.

Las biopsias renales son poco expresivas en las fases iniciales. Más tarde hay una gran patología tubular desproporcionada a la afectación glomerular. A pequeño aumento, el aspecto no es homogéneo, con zonas de túbulos dilatados alternando con otras en las que están atróficos, provistos de una membrana basal engrosada a veces laminada y hasta adelgazada, con cambios bruscos en su grosor. Estos cambios de la membrana basal

tubular se pueden ver en otras nefropatías, pero no con esta intensidad ni estas transiciones tan abruptas, lo que sugiere que tengan un valor diagnóstico como defecto primario. No se conoce el origen de estas anomalías. Tal vez la membrana basal tubular sea anormal o carezca de algún componente, de un modo análogo a las alteraciones de la membrana basal glomerular del síndrome de Alport. A veces, se ven quistes medulares y más raramente al nivel glomerular. Este aspecto glomeruloquístico podría definir una enfermedad distinta.

El intersticio es fibroso, en ocasiones con infiltrados de células redondas y la fibrosis periglomerular es importante en estadios avanzados, así como la esclerosis glomerular.

CUADRO CLÍNICO

Comienza con poliuria y polidipsia por deficiencia de la capacidad de concentración. Precozmente, entre los 2 y los 10 años, pero siempre hay un intervalo libre desde el nacimiento hasta que aparecen los signos.

Habitualmente, como no existen alteraciones del sedimento y la proteinuria es escasa, a la poliuria no se le presta la suficiente atención. Hay retraso del crecimiento en la mitad de los casos, que previamente tenían una velocidad de crecimiento normal. La tensión arterial es normal hasta fases avanzadas de la enfermedad.

La anemia es típica y el diagnóstico se suele hacer por analítica de rutina al investigarla. Casi todos padecen insuficiencia renal en este momento. También tienen índices de daño tubular distal, como acidosis y pérdida de sodio, a veces muy importante y que favorece las deshidrataciones. Posteriormente aumenta la proteinuria y aparece hipertensión.

La insuficiencia renal terminal se alcanza en la adolescencia o antes de los 25 años.

Se han descrito varias alteraciones extrarrenales asociadas a esta enfermedad, la más frecuente es la degeneración tapetorretiniana, retinitis pigmentaria, conocida como síndrome de Senior-Loken o displasia retino-renal, además se han observado fibrosis hepática, anomalías esqueléticas y alteraciones del sistema nervioso central.

DIAGNÓSTICO

Ante un niño con poliuria, polidipsia, daño tubular distal y más si tiene insuficiencia renal y anemia, hay que sospechar la enfermedad. Hay que indagar la historia familiar, buscar otros casos de insuficiencia renal o muertes en la infancia por causas no aclaradas, y si existe consanguinidad. Hasta el 15 % de los casos se diagnostican por tener un familiar afecto.

El primer diagnóstico diferencial se plantea con la uropatía, que es la causa más frecuente de estos síntomas. Se descarta fácilmente por la historia de infecciones urinarias, la frecuencia de hipertensión arterial y por los estudios de imágenes: ecografía, urografía, cistografía, tomografía computarizada o estudios isotópicos. En estas exploraciones se pueden ver quistes en la región corticomedular, que sugieren el diagnóstico de nefronoptisis

Como los quistes pueden ser pequeños o bien estar ausentes, su ausencia no excluye el diagnóstico.

La oligomeganefronia es la segunda entidad que se debe diferenciar. En ella la poliuria es evidente desde el nacimiento y no es una enfermedad hereditaria.

La biopsia renal consigue el diagnóstico en los casos sin antecedentes familiares claros. Las alteraciones asociadas a la nefronoptisis son frecuentemente la causa de que se estudie la función renal y se diagnostique la enfermedad. Si es al contrario se deben indagar en el niño ya diagnosticado.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la nefronoptisis es sintomático. Se debe prestar atención a las necesidades tan elevadas de líquidos para evitar episodios de deshidratación, sobre todo cuando aparecen procesos intercurrentes. En los casos en que existan se corregirán las alteraciones del equilibrio ácido-básico y la hipertensión.

La anemia aparece pronto en el curso de la enfermedad y precisará de la administración de eritropoyetina.

La velocidad de crecimiento y el pronóstico de talla en estos niños es malo, por lo cual hay que vigilar la curva de crecimiento para iniciar, lo antes posible, el tratamiento con hormona de crecimiento.

Cuando aparezca la IRC terminal deberán ser incluidos en el plan de diálisis y trasplante renal, estos pacientes conservan durante mucho tiempo una gran diuresis residual, lo que permite un mejor tratamiento en diálisis.

La nefronoptisis es una enfermedad que no recurre en el trasplante, por lo que son buenos candidatos para él.

Enfermedad quística medular o nefronoptisis del adulto

Es una enfermedad con herencia autosómica dominante, aparece clínicamente en la vida adulta, aunque hay casos que lo hacen en la infancia y la llegada a la insuficiencia renal terminal puede posponerse hasta la cuarta o quinta década. Los síntomas son parecidos a los de la nefronoptisis juvenil, pero frecuentemente existen hipertensión arterial, hematuria y/o proteinuria importantes. La presencia de quistes es importante.

Las alteraciones extrarrenales descritas en la nefronoptisis no se ven, pero pueden tener hiperuricemia y gota.

Histológicamente, no se señala que la membrana basal tubular esté engrosada.

Esta enfermedad es rara y hay casos publicados que se adscriben al complejo nefronoptisis sin definir a qué entidad pertenecen. Además, hay familias en las que unos miembros tienen nefronoptisis y otros enfermedad quística medular.

El diagnóstico diferencial con el riñón en esponja es sencillo porque su clínica es muy diferente. Se plantea porque en las 2 entidades hay quistes. En el riñón en esponja no hay historia familiar, los síntomas aparecen en el adulto y son: hematuria, infección urinaria y cólicos, sin insuficiencia renal .La nefrocalcinosis es frecuente y en la urografía se ve una imagen típica de ectasia ductal. Las lesiones están en la zona papilar y piramidal.

RESUMEN

El complejo nefronoptisis incluye varias entidades hereditarias que comparten una misma patología renal y evolucionan a la insuficiencia renal terminal. Clínicamente se diferencian 2 grandes grupos: la nefronoptisis familiar juvenil de herencia autosómica recesiva e insuficiencia renal terminal hacia los 10 a 12 años y la enfermedad quística medular, autosómica dominante, más rara y con insuficiencia renal terminal a los 20 a 30 años. La primera puede presentarse exclusiva renal o asociarse a alteraciones en los ojos, cerebro, hígado y esqueleto, mientras que la segunda no tiene alteraciones extrarrenales. La clínica es la de una afectación tubulointersticial que evoluciona en pocos años hacia la insuficiencia renal terminal. La anatomía patológica es la base actual del diagnóstico, con una nefropatía tubulointersticial en la que con frecuencia aparecen quistes microscópicos en la unión corticomedular que asientan en los túbulos. Al microscopio electrónico el hallazgo de zonas en que la membrana basal tubular está engrosada, mientras que en otras está atenuada y la transición brusca de unas a otras alteraciones es lo más característico de la nefronoptisis. En el 80 % de las nefronoptisis recesivas con afectación exclusiva renal existe una deleción en el cromosoma 2q13.

Bibliografía

Ariceta Iraola G, Lens Neo XM. Enfermedades Quisticas. En: García Nieto V, Santos F. Nefrología Pediátrica. 2da. Edición, Madrid; Aula Médica 2006; 883-913.

Waldo E Nelson: Glomerulopatías hereditarias. Texbook of Pediatrics.15ta Edición, 1996(897-898).

Temas de Nefrología. Tomo 2.Ciudad de la Habana .ed Ciencias Medicas, 1991:110-115.

Cendan N: Enfermedad poliquistica en la infancia, Trabajo de Terminación del Diplomado de Nefrología Pediátrica, 1998.

Watkins SL, Avner ED: Renal dysplasia and cystic disease. En: Holliday MA, Barrat TM,Avner ED(eds) Pediatric Nephrology.Williams / Williams.Baltimore,1994: 467-490.

Murcia NS, Waychek RP, Avner DR: The molecular biology of polycystic kidney disease.Pediatric Nephrology.1998, 12: 721-726.

Gallo G y Grimoldi IA: Enfermedades quísticas hereditarias. En: Gordillo Paniagua G, Exeni R, De La Cruz J. Nefrología Pediátrica, 2da edición, Elsevier Science. España. 2003; 111-122.

Bergstein JM. Anomalías anatómicas asociadas con hematuria. En: Behrman RE., Kliegman RM., Jenson HB. Nelson Tratado de Pediatría (II) México. Mcgraw-Hill Interamericana de España, S,A.U. Décimo sexta edición. 2001. 1736-1737.

Rodriguez Hernández AP y Marrero Miranda D.. Enfermedades renales quísticas y hereditarias. En Lorenzo Sellarés VL, Torres Ramírez A, Hernández Marrero D, Ayus JC. Manual de Nefrología. 2da. Edición. Ediciones Harcourt. 2002. España. 153-160.

Gagnadoux MF and Toth-Heyn P. Autosomal dominant polycystic Kidney disease. En: Paedriatric Nephrology. 2002. ESPN Handbook. 189-191.

Panczyk-Tomaszenska M and Hoppe B. Autosomal recessive polycystic Kidney disease. En: Paedriatric Nephrology. 2002. ESPN Handbook. 192-195.

Bourquia A and Rascher W. Other cystic renal deseases. En: Paedriatric Nephrology. 2002. ESPN Handbook. 196-198.

Bergstein J: Glomerulocystic kidney disease. Nosological considerations. Pediatr Nephrol.1998, 7,464-470.

Brenner BR, Mackenzei SL: Inherited disease. In the Kidney Ed, BM Brenner, 13h edtion Philadelphia. Saunders, 1995, (1460-1464).

Gardeur KD, Berstein J: Familial Juvenile Nephronopthisis.Medulary Cystic Disease Complex.En: Echleman CM (eds) Pediatric Kidney Disease.2nd ed.Litlle Brown and Company .Boston, 1992: 1171-1177.

Ruiz E, Zabeil G, Ritschik M,Trop M: Retrospectae diagnosis of Jeune síndrome in two patines with Cronic Renal Failure.Child Nephrolol Urol. 1990, 10 : 88-91.

Torres Esbaranch V, García García M: Enfermedades malformativas y quisticas-En: Farreras Rozman.14 th edición. Editora Harcout. Madrid, 2000 (3446-3457)

Ruscasso J y Remedi R. Enfermedades quisticas renales. En: Nefrología Pediátrica. 2008, 2da. Edición. Fundasap. Buenos Aires Argentina.726-739.

Rees L, Webb Nicholas JA, Brogan PA. Renal Cystic Disease. En: Paedriatric Nephrology. 2007. Oxford University Press. 2007. 185-192.

Capítulo 139

Enfermedades glomerulares

José Florín Yrabién, Sandalio Durán Álvarez, Diana P. Durán Casal, Nancy Cazorla Artiles, Mario Valdés Mesa, Ana Guillén Dosal, Yardelis H. Pérez del Campo

CLASIFICACIÓN

El término genérico de la glomerulonefritis se emplea para distinguir todas aquellas enfermedades que

afectan a la estructura y función glomerular. Se trata de entidades muy heterogéneas, tanto en su causa como en sus manifestaciones clínicas y evolución, por lo que diversas escuelas nefrológicas han pretendido durante mucho tiempo, sin conseguirlo, obtener una única clasificación que permitiera diferenciar las glomerulonefritis en grupos homogéneos.

Un primer enfoque clínico permite clasificar las glomerulonefritis en función de su evolución en el tiempo. Las glomerulonefritis agudas evolucionan en días, con un comienzo y muchas veces un fin, bien delimitado en el tiempo. Las glomerulonefritis rápidamente progresivas se caracterizan por un deterioro progresivo de la función renal a lo largo de semanas o meses, sin tendencia espontánea a la mejoría, con un sustrato histológico común, la proliferación extracapilar en forma de semilunas epiteliales. Por último, las glomerulonefritis crónicas se caracterizan por su curso insidioso y evolución variable a lo largo de los años. En la práctica, estos términos son muy relativos, ya que muchas nefropatías glomerulares consideradas como agudas y autolimitadas, pueden evolucionar a la cronicidad. Además, prácticamente todas las glomerulopatías agudas o crónicas pueden evolucionar de forma rápidamente progresivas en algunos momentos de su desarrollo.

Otro enfoque es el etiológico, ya que en muchas de las glomerulonefritis puede identificarse un factor causal, se distinguen así 2 grandes grupos: glomerulonefritis primarias y glomerulonefritis secundarias. Sin embargo, esta clasificación etiológica tiene muchas limitaciones, ya que no nos permite distinguir entre las distintas glomerulonefritis primarias, cuyo origen es desconocido y además una misma causa puede producir varios patrones de enfermedad glomerular de curso clínico y pronóstico distinto.

La introducción y la estandarización en las últimas décadas, de la biopsia renal percutánea ha permitido establecer diversos tipos morfológicos para las enfermedades glomerulares, constituyendo la clasificación histológica, más utilizada hoy día (Cuadro139.1). No es una clasificación perfecta, pero es la que permite separar grupos de enfermedades más homogéneas y la que aporta mayor información pronóstica. Estas 3 clasificaciones, etiológica, clínica e histológica, se pueden fundir en una sola (Cuadro 139.2)

Cuadro 139.1 Clasificación histológica de las glomerulonefritis.

- Enfermedad por cambios mínimos.
- Glomerulonefritis focal y segmentaria (hialinosis segmentaria y focal).
- Glomerulonefritis difusas:
  - – Glomerulonefritis membranosa (nefropatía membranosa).
  - – Glomerulonefritis proliferativas:
    Mesangial proliferativa:
    Nefropatía IgA (enfermedad de Berger).
    Nefropatía por depósitos de IgM y $C_{3.}$
    Con otros patrones de depósitos inmunes.
    Endocapilar proliferativa (incluyendo la glomerulonefritis aguda postinfecciosa o posestreptocócica).
    Mesangiocapilar o membranoproliferativa, tipos I y II.
    Extracapilar o rápidamente progresivas.
- Glomerulonefritis no clasificables

Cuadro 139.2. Clasificación etiológica, histológica y clínica de las glomerulonefritis.

- GN agudas:
  - – GN proliferativa endocapilar (aguda posinfecciosa).
- GN rápidamente progresivas:
  - – GN proliferativa extracapilar.
- GN crónicas:
  - – GN mesangiocapilar.
  - – GN proliferativas mesangiales:
    Nefropatía IgA.
    Nefropatía IgM.
  - – Enfermedad por cambios mínimos
  - – GN focal y segmentaria
  - – Nefropatía membranosa

GN asociadas a enfermedades sistémicas

- Vasculitis sistémicas:
  - – Vasculitis de grandes vasos:
    Arteritis de células gigantes (temporal).
    Arteritis de Takayasu.
  - – Vasculitis de vasos medianos:
    Poliarteritis nodosa.
    Enfermedad de Kawasaki.
  - – Vasculitis de pequeños vasos:
    Granulomatosis de Wegener.
    Síndrome de Churg-Strauss.
    Poliangeítis microscópica.
    Púrpura de Schönlein-Henoch.
    Crioglobulinemia mixta esencial.
    Angeítis leucocitoclástica cutánea.

Cuadro 139.2. (continuación)

Púrpura trombótica trombocitopénica-Síndrome urémico hemolítico.
Nefroesclerosis benigna/maligna.
Esclerodermia.
Síndrome de Goodpasture.
Disproteinemias y paraproteinemias:
– Mieloma múltiple.
– Macroglobulinemia de Waldenström.
– Amiloidosis.
– Enfermedad por cadenas ligeras.
– Glomerulonefritis fibrilar o inmunotactoide.
– Crioglobulinemias.

- Nefropatía diabética.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Artritis reumatoide.
- Enfermedades infecciosas:
  – Glomerulonefritis proliferativa endocapilar difusa (aguda posinfecciosa).
  – Glomerulonefritis de la endocarditis bacteriana.
  – Glomerulonefritis por derivaciones auriculoventriculares (nefritis de "shunt").
  – Otras infecciones bacterianas (leptospirosis, melioidosis, salmonelosis, shigelosis, cólera, lepra, sífilis).
  – GN asociada a virus (VIH, VHB, VHC, hantavirus).
  – GN por parásitos (malaria, esquistosomiasis, leishmaniasis, filariasis, triquinosis, estrongiloidiasis, opistorquiasis).
- Neoplasias.
- Nefropatías hereditarias:
  – Síndrome de Alport.
  – Hematuria benigna familiar (enfermedad de las membranas basales delgadas).
  – Síndrome uña-rótula.
  – Síndrome nefrótico congénito.
  – Enfermedad de Fabry.
- Miscelánea:
  – Lesiones glomerulares tras el trasplante renal.
  – Nefropatía del embarazo (preeclámptica).
  – Nefropatía por radiación.
  – Nefropatía por obesidad mórbida.

El estudio histológico renal es, por tanto, la principal herramienta diagnóstica para poder enmarcar una patología glomerular a cualquier grupo nosológico concreto. La presentación clínica en forma de determinados síndromes clínicos separados o en combinación es de gran utilidad, ya que permiten efectuar un diagnóstico de presunción sobre el tipo histológico concreto y resulta de inestimable valor para establecer un pronóstico y un tratamiento sindrómico (Cuadro 139.3) así, la proteinuria masiva es un dato de mal pronóstico en la mayoría de la glomerulonefritis crónicas.

Cuadro 139.3. Clasificación de las lesiones glomerulares según el complemento.

Glomerulonefritis con disminución del complemento
- Primarias:
  – Glomerulonefritis proliferativa endocapilar, incluida la glomerulonefritis aguda posinfecciosa.
  – Glomerulonefritis mesangiocapilar.
- Secundarias:
  – Crioglobulinemia mixta esencial.
  – Lupus eritematoso sistémico.
  – Asociada a endocarditis infecciosa.
  – Enfermedad del suero.

Otras enfermedades con afectación renal en las que puede existir disminución del complemento
- Enfermedad ateroembólica por émbolos de colesterol.
- Púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome urémico hemolítico.
- Sepsis.

Igualmente la presencia de insuficiencia renal crónica es otro dato de mal pronóstico evolutivo, independientemente del tipo de diagnóstico histológico.

La edad del paciente es otro dato que hay que tener en cuenta ante una nefropatía glomerular, ya que la prevalencia de las distintas glomerulonefritis varía en las distintas edades.

En el cuadro 139.4 se mencionan patrones clínicos de presentación de enfermedades glomerulares en la infancia y ejemplos de enfermedades glomerulares que se presentan con estas manifestaciones.

Por último, también resulta práctico clasificar los distintos tipos histológicos de la glomerulonefritis en función de los depósitos en la microscopia óptica y electrónica, como se observa en la figura 139.1 tomada de Avendaño, 2003.

Cuadro 139.4. Glomerulonefritis más frecuentes en función de la edad**.**

Síndrome predominante	Edad		
	<15 años	**15-65 años**	**>65 años**
Síndrome nefrótico	Cambios mínimos GN segmentaria y focal.	Nefropatía membranosa. Cambios mínimos. Diabetes. GN segmentaria y focal	Nefropatía membranosa. Diabetes. GN segmentaria y focal. Amiloidosis.
Síndrome nefrítico	Nefropatía IgA. GN mesangio-capilar. Hematuria benigna. Nefritis hereditaria.	Nefropatía IgA. Lupus eritematoso. GN mesangio-capilar. GN proliferativa endocapilar.	Vasculitis. GN rápidamente progresiva. Nefropatía IgA.

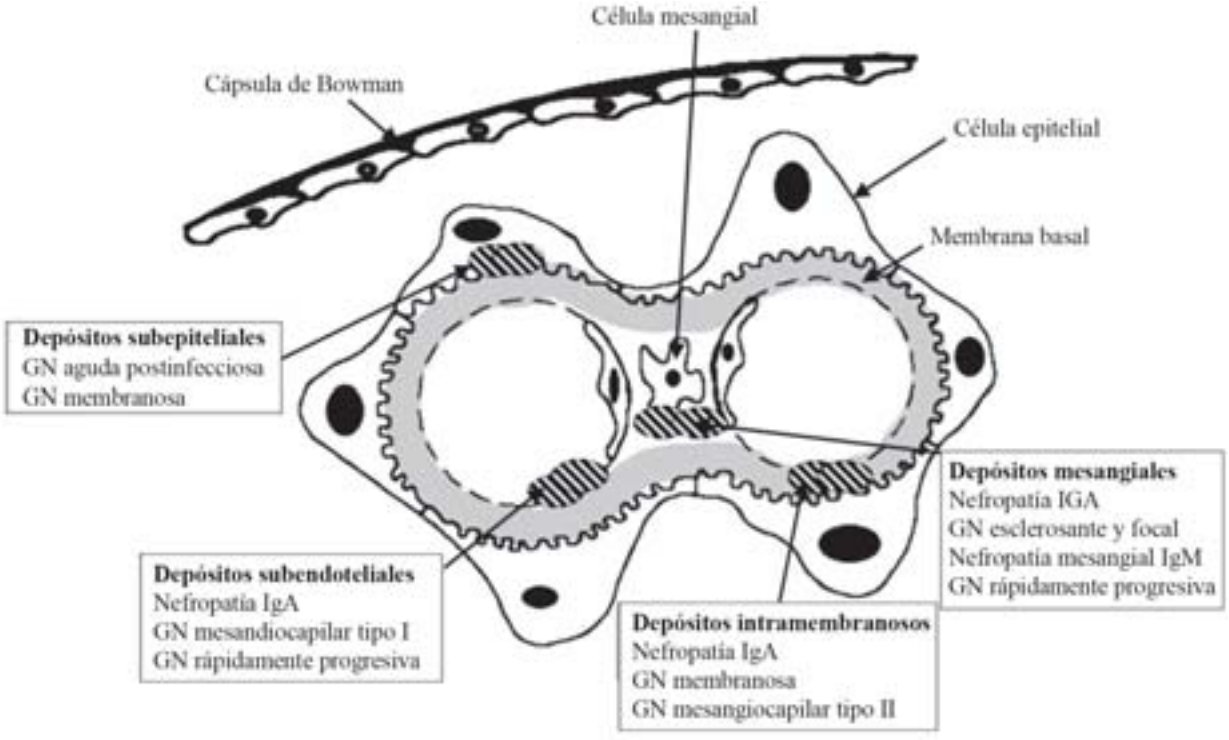


Fig. 139.1. Localización de los depósitos inmunes en las enfermedades glomerulares.

GLOMERULOPATÍAS PRIMARIAS

Glomerulonefritis aguda posestreptocócica

Glomerulonefritis (GN) es un término generalmente reservado para una variedad de enfermedades glomerulares en las cuales la inflamación del glomérulo, manifestada por elementos de proliferación celular es secundaria a un mecanismo inmunológico. La modificación de este término por el adjetivo aguda (ej: glomerulonefritis aguda, GNA), glomerulonefrits aguda posestreptocócica (GNAPE) ha impuesto restricciones temporales y es más comúnmente usado por los clínicos, define una correlación clinicopatológica característica. El término también implica, ciertos hallazgos distintivos con respecto a causa, curso y pronóstico.

Hace algunos años, la GNA y algunas formas clínicas de hematuria macroscópica han sido etiquetadas de forma errónea como enfermedad de Bright. Muchos cuadros clinicopatológicos de GNA parecen estar asociados con un estado posinfeccioso. Algunas infecciones bacterianas y virales han sido incriminadas como causas. La GNA ha sido observada después de infecciones estafilocócica, neumocócica, virales (coxsackie B, Echo tipo 9, influenza, sarampión, etc.). El cuadro clínico más comúnmente reconocido (GNAPE) es posterior a una infección por el estreptococo beta hemolítico del

grupo A. El médico debe distinguir entre GNAPE y GNA secundaria a otras causas, porque los resultados finales pueden ser diferentes.

Concepto: Enfermedad renal, bilateral, glomerular, difusa y global que se presenta como una complicación no supurada a una infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A.

CAUSA Y EPIDEMIOLOGÍA

La expresión clínica de la glomerulonefritis posinfecciosa es consecuencia de una lesión glomerular debido a una enfermedad renal primaria, secundaria a un proceso infeccioso, de todos ellos el principal y más común es el estreptococo B hemolítico del grupo A.

Un germen se considera agente causal cuando exista una asociación temporal de la afectación renal y el proceso infeccioso en el que o bien se aisló el germen o se demostró un aumento del título de anticuerpos específicos, o bien se identificó por medio de su antígeno o anticuerpo específico en el glomérulo biopsiado.

No obstante, hay que señalar que estos criterios aplicados estrictamente solo permiten establecer el diagnóstico en unas pocas infecciones: por un lado, la enfermedad renal se presenta de forma diferida en relación con la infección que la ha originado y pocas veces se realiza el aislamiento del germen responsable, por otra parte, difícilmente se determinaran los anticuerpos específicos sin conocer la causa posible, y por último, la resolución espontánea de la gran mayoría de los enfermos con GNAPE, explica el carácter excepcional del estudio histológico en el que se pudieran identificar los antígenos o anticuerpos específicos del germen. Sin embargo, en el caso del estreptococo beta hemolítico, bien por medio de su aislamiento o a través de la identificación de un aumento del título de anticuerpos específicos, es posible conocer su causa.

La frecuente asociación de la GNA con infecciones bacterianas y virales explica, en buena parte, por qué esta afección es la forma de glomerulonefrits en algunos países de América del Sur, Centroamérica, el Caribe, África y la India, donde se combinan un alto índice de pobreza, condiciones de vida deficiente y relativa inaccesibilidad al tratamiento. En países europeos y en Estados Unidos, la glomerulonefritis apenas representa entre el 10 y el 15 % de las enfermedades glomerulares.

La incidencia de GNAPE en los países económicamente desarrollados se limita a casos esporádicos, casi exclusivamente relacionados con infecciones faringoamigdalares, con predominio estacional en los meses fríos. Su frecuencia ha ido disminuyendo en las últimas 2 décadas; sin embargo, en Estados Unidos, en años recientes, ha ocurrido un ligero incremento de la incidencia, además el alto porcentaje de personas afectadas con formas ligeras de GNAPE son asintomáticas (rango de pacientes asintomáticos-sintomáticos 2:1-3:1), la incidencia actual de esta enfermedad no es bien conocida en dicho país y los investigadores no han encontrado una explicación a este fenómeno.

Las infecciones cutáneas como origen de la GNAPE predominan sobre las faríngeas en los países menos desarrollados, y son más frecuentes en verano.

El estreptococo del grupo 12 es el que con más frecuencia se relaciona con la GNAPE tras una infección faringoamigdalar. En menos ocasiones, son los estreptococos de los grupos 1 y 4. En el caso de GNAPE tras una infección cutánea, predomina el grupo 49 y le siguen en frecuencia los grupos 47, 55, 57 y 60. Más recientemente estreptococos no del grupo A, particularmente grupo C, se ha demostrado que produce GNA.

Es una enfermedad propia de la edad infanto-juvenil, el grupo de edad en que se presenta con más frecuencia es el comprendido entre los 2 y los 12 años, solo el 5 % de los casos tienen menos de 2 años y el 10 % más de 40 años. Por razones no aclaradas, es 2 veces más frecuente en los varones, aunque este predominio masculino no se mantiene en los casos subclínicos, no parece existir predilección racial, la condición es reportada en todos los grupos étnicos y culturales. En las poblaciones urbanas, una predilección hacia una minoría de poblaciones existe, sin embargo, esto pudiera estar relacionado con factores socioeconómicos de hacinamiento, que con alguna predilección racial.

PATOGENIA

Los mecanismos por los que se produce la lesión renal en la GNAPE no están completamente aclarados. Es habitual encontrar en las preparaciones histológicas de esta enfermedad depósitos de inmunoglobulina (IgG) y factor 3 del complemento (C_3), lo que indica la formación de inmunocomplejos. Sin embargo, no está definido si la inflamación glomerular se produce por inmunocomplejos circulantes, formados in situ o ambas. Se han publicado estudios que plantean la hipótesis de que uno o más antígenos estreptocócicos, con afinidad para estructuras glomerulares, se plantan en el glomérulo durante la fase inicial de la infección estreptocócica, entre 10 y 14 días, esos antígenos son atacados por anticuerpos. Diferentes grupos de investigadores han propuesto diferentes antígenos estreptocócicos como los causantes de desencadenar la reacción inmunitaria,

al menos 2 antígenos aislados de cepas de estreptococos, nefritógenos, zimógeno (precursor de la exotoxina B) y el gliceraldehido fosfato deshidrogenasa (GAPDH), han sido identificados y se cree que son capaces de iniciar la respuesta inmunológica. Estas fracciones tienen particular afinidad por el glomérulo y se ha demostrado que inducen una respuesta de anticuerpos. Esto conduce a la activación de un número de mediadores proinflamatorios en ambas vías, células infiltrando el glomérulo y células residentes en él.

Algunos investigadores han detectado antígenos estreptocócicos en material de biopsia renal obtenidas en el curso inicial de la infección; sin embargo, la mayor evidencia que apoya un tipo de complejo inmune en la nefritis ha sido el hallazgo de depósitos nodulares de inmunoglobulina G (IgG) y el tercer componente del complemento (C_3) sobre la membrana basal glomerular. El hallazgo de C_3 en el glomérulo es habitualmente asociado con la disminución de la concentración en el suero de C_3 y el complemento hemolítico total.

La disminución de la concentración de properdina y el proactivador C_3 y la disminución no habitual inicial del componente del complemento, indica que la activación del complemento ocurre primariamente por la vía alterna. La concentración disminuida en el suero de C_3 ha sido demostrada entre el 80 y el 92 % de los niños con GNAPE. Los valores retornan a lo normal en muchos niños entre 6 y 8 semanas. El cuarto componente del complemento (C_4) puede también estar bajo, sin embargo, este es un hallazgo poco común.

LA GNAPE puede presentarse en epidemias o más comúnmente de forma esporádica. La forma esporádica es estacional (primavera-invierno), asociada a infecciones respiratorias, y en el verano, está asociada a infecciones de la piel (piodermitis).

El serotipo de estreptococo beta hemolítico del grupo A asociado a infecciones nasofaríngeas y nefritis más común es el tipo 12, mientras que el tipo 49 es asociado con mayor frecuencia en los brotes de nefritis, relacionados con piodermitis. En los individuos con nefritis relacionados con infecciones nasofaríngeas, el período de latencia es aproximadamente de 10 días, y más del 80 % de los pacientes muestran un significativo incremento en el suero del título de antiestreptosilina O (ASO).

Por el contrario, el período de latencia en la GNAPE relacionada con infecciones de la piel es difícil de definir, solamente en el 50 % de los pacientes se observa una elevación del ASO. Las concentraciones en el suero de otros indicadores estreptocócicos (ejs: títulos de antihialuronidasa (AH), antidesoxiribonucleasa B (antiDnasa B) están habitualmente elevados en pacientes con GNAPE, secundaria a infecciones nasofaríngea y de piel. Cuando una variedad de títulos de anticuerpos es utilizada, casi el 95 % de los casos con GNAPE demuestran evidencias de infección estreptocócica previa. Aunque la indicación de la biopsia renal en individuos con GNAPE típica, es excepcional, esta ha contribuido sustancialmente al conocimiento de esta enfermedad. Independiente del grado de severidad de la respuesta inflamatoria inicial, el cuadro histológico es compatible y específico. Como se observa al microscopio óptico, los cambios glomerulares son difusos y generalizados. El penacho glomerular aparece aumentado de tamaño e inflamado, con aumento de moderado a marcado de la proliferación de células mesangiales y epiteliales.

Los leucocitos polimorfonucleares son frecuentemente observados como parte del proceso inflamatorio. En personas con enfermedad más severa, el glomérulo se muestra pálido a causa del edema asociado de la pared celular, la cual impide la perfusión glomerular. Existe una correlación directa entre la severidad del proceso histológico y las manifestaciones clínicas en la fase aguda de la enfermedad y posiblemente el pronóstico.

En el microscopio de inmunofluorescencia se observa típicamente depósitos granurales de IgG y C_3, también otras inmunoglobulinas (Igs) y fibrinógeno, al microscopio electrónico las muestras de tejido renal de pacientes con GNAPE revelan depósitos electrodensos subepiteliales llamados humps (Fig. 139.2).

FISIOPATOLOGÍA

La afectación renal se manifiesta como consecuencia del depósito de inmunocomplejos en el interior del capilar glomerular, la activación del complemento y la liberación de los mediadores inflamatorios. Paralelamente al depósito glomerular del C_3 y del IgG, se produce una disminución de la concentración plasmática de C_3, properdina y del proactivador C_3, con normalidad en la concentración plasmática de la fracción C_4, lo que indica que la activación del complemento tiene lugar por una vía alternativa, en concreto; por la llamada lecitín-pathway. La activación del complemento produce la liberación de factores quimiotácticos y el consiguiente depósito de linfocitos, monocitos y polimorfonucleares en el glomérulo, liberación de citoquinas que amplifican la reacción inmunológica,

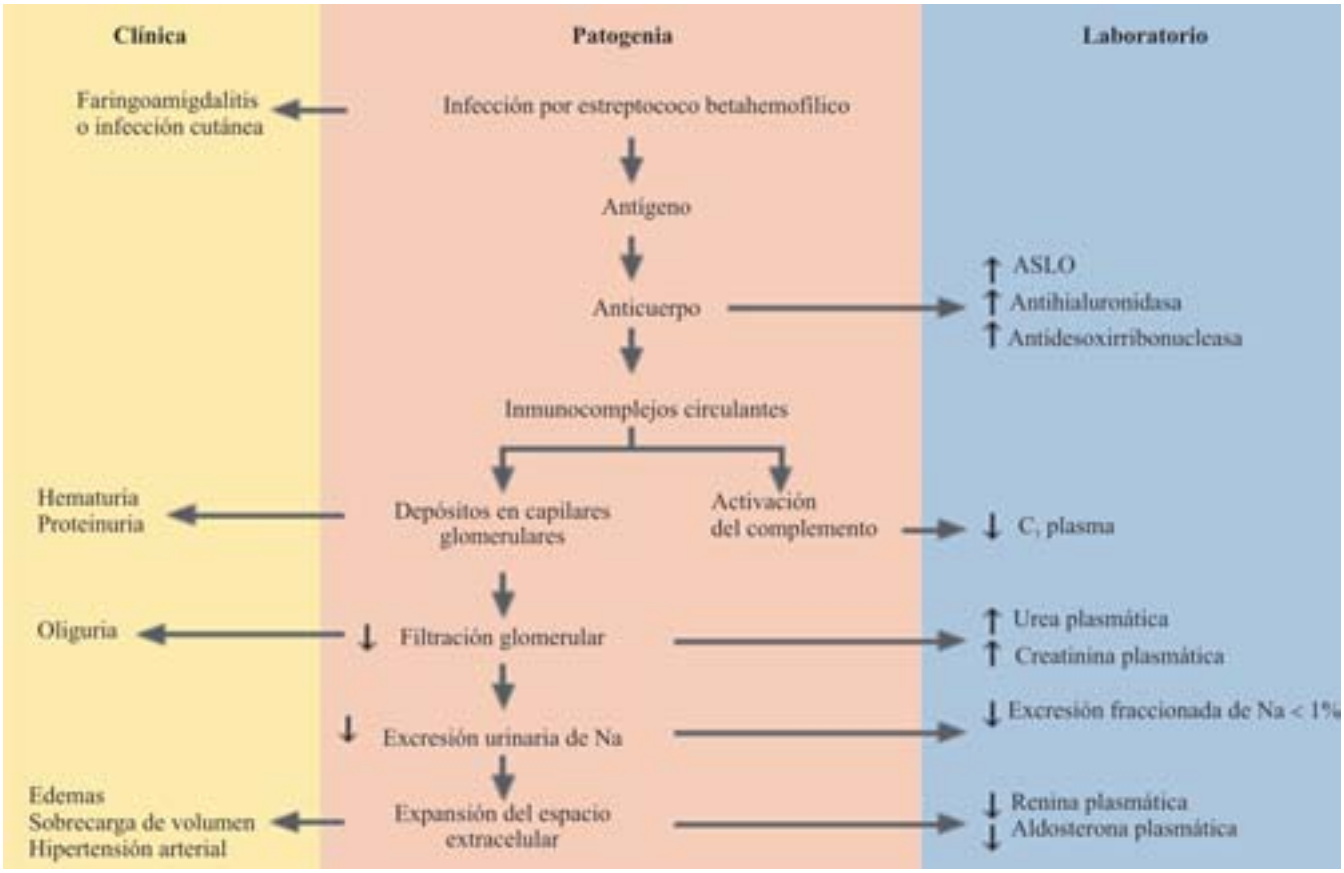


Fig. 139.2. Fisiopatología de la glomerulonefritis aguda posestreptocócica C_3: factor 3 del complemento; ASLO. Anticuerpo antiestreptolisina O.

como el factor de necrosis tumoral alfa y las interleucinas 1 y 6, entre otras. Como consecuencia de la inflamación glomerular se produce una disminución en la excreción renal de agua y sodio y, con ello, una expansión del líquido extracelular (hipervolemia). La disminución en el filtrado glomerular en presencia de un transporte tubular conservado estimula la reabsorción de sodio y agua (excreción fraccionada de sodio baja). La disminución de la excreción fraccionada de sodio y la hipervolemia se relacionan con la hipertensión. La disminución del filtrado glomerular condiciona también un descenso de la depuración de creatinina (azoemia). La alteración en la permeabilidad de la membrana basal glomerular ocasiona hematuria y proteinuria. Existe una disminución de la actividad de la renina, aldosterona y vasopresina, así como un aumento del péptido natriurético atrial. A pesar de la supresión de la actividad de la renina plasmática, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina inducen un aumento transitorio del filtrado glomerular, lo que indica que existe un nivel crítico de la actividad intrarrenal de la angiotensina II. Las prostaglandinas E y F en orina están disminuidas al igual que la calicreína (Fig.139.3).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los casos de GNAPE son asintomáticos y las manifestaciones urinarias son tan ligeras que, a menos que se busquen intencionalmente, no se descubren: hematuria macroscópica y microscópica y disminución del complemento sérico. Las formas sintomáticas cursan como síndrome nefrítico agudo (40 al 50 %): hematuria, edemas, hipertensión arterial, oliguria y proteinuria no selectiva, menos del 4 % tendrá proteinuria en rango nefrótico y azoemia en un porcentaje inferior al 1 %. Otros síntomas inespecíficos acompañantes son: malestar general, anorexia, dolor abdominal, cefaleas, fiebre moderada entre otros. Es característico que exista un período de latencia que varía desde unos pocos días hasta unas 3 semanas entre el comienzo de la infección estreptocócica y el desarrollo de la glomerulonefritis clínica. El edema localizado en las regiones palpebral y facial de grado moderado aparece en el 90 % de los casos, y aunque puede ser generalizado, es raro. La hematuria es un síntoma constante y uniforme durante toda la micción y suele acompañarse de cilindruria. La hipertensión arterial se detecta en el 70 al 80 % de los casos y suele ser moderada.

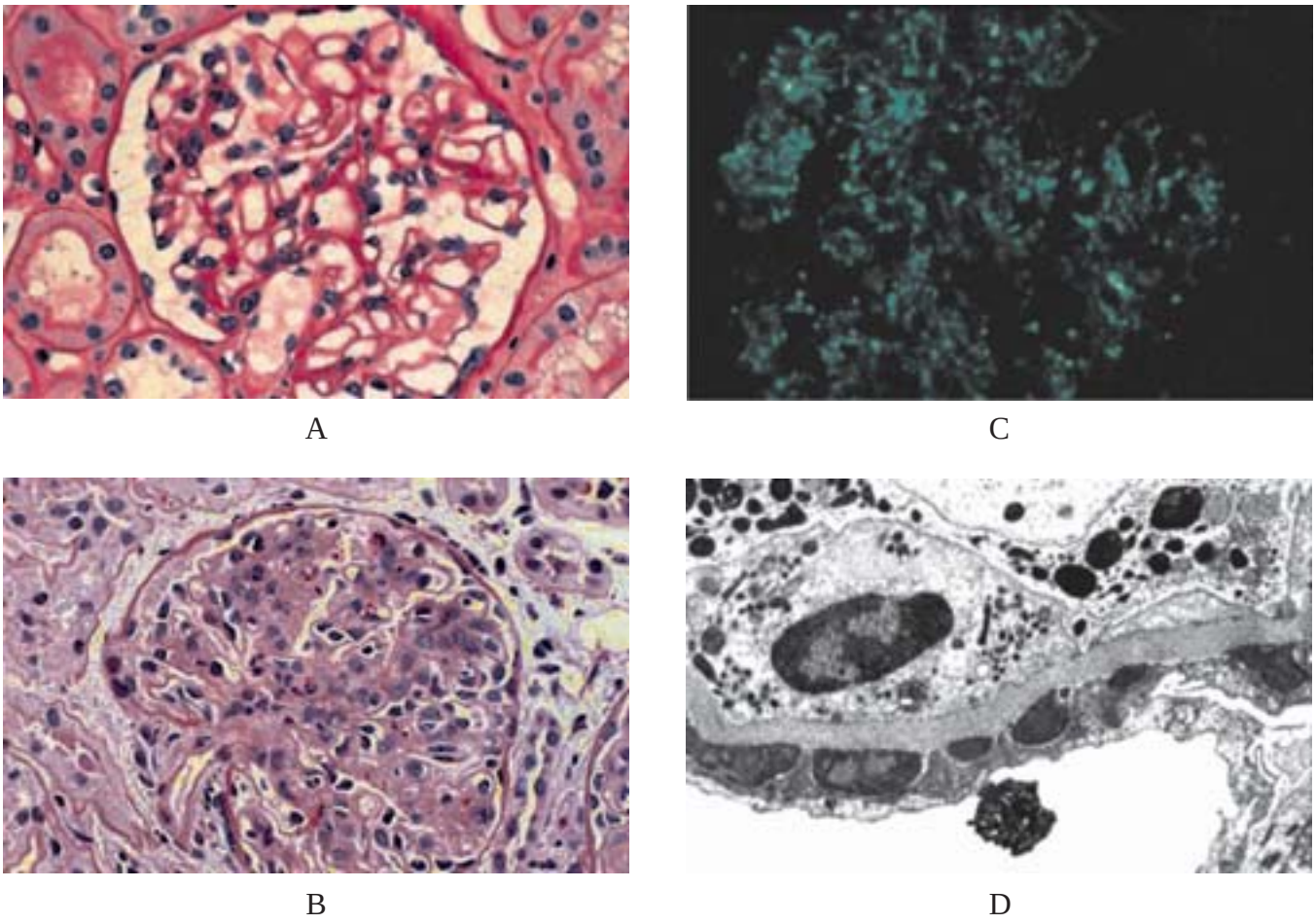


Fig. 139.3 A. Glomérulo normal al microscopio óptico. La luz capilar está libre y el espesor de la membrana capilar es similar al de la membrana basal del epitelio tubular. Las células mesangiales y la matriz mesangial se localizan en el centro o en la "cola" del ovillo capilar. B. Imagen de glomerulonefritis aguda posestreptocócica (GNAPE), en la que puede verse la acusada proliferación celular e infiltración de neutrófilos, y obliteración de la luz capilar. C. Depósitos granulares de inmunoglobulina G en la pared capilar. Imagen por inmunofluorescencia con anticuerpos antiinmunoglobulina G. D. Microscopia electrónica en la GNAPE, en la que pueden verse los característicos depósitos subepiteliales (humps o "jorobas").

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la GNAPE es de sospecha clínica ante el desarrollo de un síndrome nefrítico agudo de inicio abrupto, precedido de infección faringo-amigdalar (fiebre, exudado amigdalar y linfoadenopatía regional) o impétigo estreptocócico en los 8 a 21 días previos, en ausencia, en la exploración física de datos que indiquen enfermedad multisistémica (erupciones, púrpuras, artralgias, síntomas gastrointestinales, neurológicos o pulmonares), junto con la realización de exámenes de laboratorio entre los que es imprescindible la determinación del complemento sérico, que estará disminuido C_3, C_1 y C_5, properdina y complemento hemolítico al 50 % (vía alternativa) con C_4 generalmente normal. Se encontrará una elevación de IgG e IgM en el 80 % de los casos, títulos elevados de factor reumatoide en el 50 % de los casos, crioglobulinas séricas e inmunocomplejo circulante en el 75 % de los pacientes en la primera semana de la GNAPE; existe también un incremento de las concentraciones séricas de interlucina 6 y del factor de necrosis tumoral alfa. La analítica hemática refleja anemia (de causa dilucional), aumento de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva y alteración de las pruebas de coagulación.

En relación con el deterioro de la función renal existirá elevación de los valores de creatinina, nitrógeno ureico sanguíneo, potasio y fosfato, acidosis metabólica, descenso de las concentraciones de calcio y albúmina. En orina se detecta eritrocituria, con hematíes dismórficos, cilindros hialinos, granulosos y hemáticos. En orina de 24h la proteinuria encontrada es de rango nefrítico (por debajo de 40 mg/m^2/h) y concentraciones de sodio bajas (menos de 20 mEq/L); también es posible encontrar productos de la degradación de la fibrina.

Para confirmar la causa posestreptocócica es preciso que se cumplan al menos 2 de los siguientes hallazgos: aislar el germen en la faringe o piel, demostrar elevación transitoria de anticuerpos antiestreptolisina O (puede ser negativo en el impétigo debido a que el antígeno liposoluble puede quedar atrapado en piel), antidesoxirribonucleasa B (que es positiva cuando el foco es cutáneo) antihialuronidasa o antiestreptocinasa. El descenso de C_3 es transitorio, sus cifras vuelven a la normalidad en unas 8 semanas. En cuanto a los estudios de imagen, la radiografía de tórax puede mostrar congestión venosa central; su grado es paralelo al incremento del volumen del espacio extracelular.

En el ultrasonido renal, generalmente demuestra riñones normales o ligero aumento de tamaño de ambos, con alguna evidencia de incremento de la ecogenicidad. No existe estudio radiológico específico para el diagnóstico y tratamiento para esta entidad.

Otros estudios serológicos de ayuda para establecer el diagnóstico diferencial serían: anticuerpos antinucleares y antiADN (lupus), anticitoplasma del neutrófilo (vasculitis) y antimembrana basal glomerular (goodpasture).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dado que la GNAPE se manifiesta clínicamente con el desarrollo brusco de un síndrome nefrítico agudo precedido de un proceso infeccioso, habría que hacer diagnóstico diferencial con otras glomerulopatías posinfecciosa no estreptocócica (Cuadro 139.5), enfermedades renales que se manifiestan como síndrome nefrítico agudo (Cuadro 139.6) glomerulopatías secundarias a enfermedades sistémicas que cursan con hipocomplementemia, presentación de hematuria, etc. Por ejemplo, en la nefropatía por IgA, glomerulopatía más frecuente que comienza con hematuria macroscópica o microscópica, el episodio de sangramiento urinario coincide con el proceso infeccioso respiratorio agudo (no existe período de latencia entre el proceso infeccioso y el desarrollo de nefritis, además la HTA y el edema son pocos frecuentes). Las concentraciones de C_3 son normales.

La glomerulonefritis membranoproliferativa y la nefropatía lúpica cursan con hipocomplementemia, pero sus cifras no se normalizan tras el episodio agudo sin la previa administración de corticoides.

TRATAMIENTO

Se debe valorar el ingreso hospitalario siempre que existan hipertensión, edemas, oliguria, alteraciones hidroelectrolíticas e insuficiencia renal. En cualquier caso, el tratamiento de la GNAPE requiere de un estrecho control médico.

Cuadro 139,5. Enfermedades que pueden producir, como manifestación clínica, síndrome nefrítico agudo en el niño.

Lesiones glomerulares agudas

Frecuentes
- Glomerulonefritis postinfecciosa
  - Postestreptocócica
  - Postinfecciosa no estreptocócica
- Púrpura de Schönlein-Henoch
- Nefropatía IgA

Menos frecuentes
- Glomerulonefritis membranoproliferativa
- Lupus eritematoso sistémico
- Glomerulonefritis en la sepsis (shunt, endocarditis)

Raras
- Granulomatosis de Wegener
- Poliarteritis nudosa
- Glomerulonefritis mesangial, no IgA
- Glomerulonefritis proliferativa, segmentaria y focal

Otros procesos
- Síndrome urémico hemolítico
- Nefitis intersticial inmunoalérgica

Cuadro 139,6. Microorganismos implicados como agentes etiológicos en el desarrollo de un síndrome nefrítico agudo.

- *Streptococcus* betahemofílico del grupo A
- Otros *Streptococcus (viridans, pneumoniae, zooepidemicus, etc.)*
- *Staphiloccocus typhi*
- *Klebsiella spp.*
- *Brucella spp.*
- Virus de la hepatitis
- Virus del sarampión
- Virus ECHO
- Virus *Coxsackie*
- Virus *Influenza*
- Virus de la inmunodeficiencia humana
- Virus de Eptein-Barr
- Virus de la parotiditis
- Citomegalovirus
- Herpesvirus varicela-zona
- *Candida albicans*
- *Plasmodium* spp.
- Toxoplasma
- Filaria
- Esquistosomiasis

Medidas generales. En la fase aguda es recomendable el reposo con control diario del peso, la presión arterial, los edemas y la situación cardiovascular. La dieta debe ser hiposódica estricta con restricción de líquidos para conseguir de forma temprana un balance negativo, si se acompaña de insuficiencia renal y

oliguria, se restringirán los fosfatos y el potasio, junto con una dieta hipoprotéica (0,6 a 1 g/kg/24h) y normocalórica o hipercalórica. Es importante hacer un control dietético diario. Los controles analíticos se realizarán según evolución clínica.

Medidas farmacológicas. Se indicarán antibióticos solo si existe infección activa. La erradicación del estreptococo no influye en la evolución de la enfermedad renal, pero evita el contagio y la presentación de nuevos casos. Se usa penicilina G oral a dosis de 25 a 50 mg/kg/día cada 6 a 8h durante 10 días; o penicilina procaínica (i.m.) a la dosis de 1 000 000 uds/m^2/24h; nosotros recomendamos penicilina benzatínica a razón de 600 000 unidades por vía i.m., una dosis en pacientes que pesan menos de 60 libras, 1 200 000 ud /24h (i.m.) en aquellos que pesan más de 60 libras. En los alérgicos a la penicilina la alternativa es eritromicina 25 a 50 mg/kg/24h dividido en 3 a 4 subdosis durante 10 días.

Los diuréticos de asa están indicados siempre que exista sobrecarga circulatoria (edemas e hipertensión arterial) o si radiológicamente encontramos signos de congestión venosa central, si existe una diuresis menor de 300 ml/m^2/24h o menos de 1 ml/kg/24h. La dosis de furosemida es de 0,5 a 2 mg/kg/24h por vía oral, en sobrecargas leves o moderadas, en casos más graves la dosis puede incrementarse hasta 10 mg/kg/día.

Si a pesar de la restricción hidrosalina y el uso de diuréticos no se controla la TA, se asociarán fármacos antihipertensivos Es importante señalar cuándo se considera a un niño hipertenso, un niño se considera hipertenso cuando las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica se encuentran por encima del 95 percentil según edad, sexo y talla en relación con las tablas de referencia para este parámetro vital, se asociaran fármacos antihipertensivos: con acción vasodilatadora como la hidralazina a dosis de 0,5 a 2 mg/kg/día por vía oral, antagonistas del calcio como el nifedipino (0,25 a 2 mg/kg/día), en 2 ó 3 subdosis. Los inhibidores de enzima de conversión de la angiotensina no están indicados porque incrementan las concentraciones de potasio.

Excepcionalmente estos pacientes requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos, ya sea por crisis hipertensiva o edema agudo del pulmón. En estos casos, se usan vasodilatadores: nitropusiato en perfusión intravenosa (0,5 a 8 microgramos/kg/min o 1 a 2 mg/kg) o bloqueadores alfa o beta labelatol (1,3 mg/kg por vía i.v. o 4 mg/kg/día en 1 ó 2 dosis por vía oral).

Si cursan con insuficiencia cardíaca congestiva y/o hiperpotasemia grave que no responden al tratamiento conservador, será indicación de diálisis peritoneal o hemodiálisis.

No hay bases para indicar reposo o restringir la actividad física a niños con GNAPE salvo en casos de presentar encefalopatía hipertensiva, hipertensión, insuficiencia cardíaca, fracaso renal agudo y hematuria macroscópica.

Respecto a la dieta, la ingestión de alimentos debe ser sin sal, así como no ingerir alimentos ricos en sal durante el tiempo que dure la HTA y la oliguria, por lo común 1 a 2 semanas.

La restricción proteica y de alimentos con potasio solo está indicada en niños con insuficiencia renal aguda durante el período que dure esta complicación.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

En la mayoría de los casos la evolución es favorable. En pocos días se restablece la diuresis aceptable, los edemas, la hipertensión y la hematuria macroscópica desaparecen en unas 3 semanas. La hematuria microscópica puede persistir hasta 2 años sin que ello implique un pronóstico desfavorable, con eventuales brotes transitorios en relación con infecciones intercurrentes.

La proteinuria puede persistir de 6 a 8 semanas y el complemento se normaliza en unas 8 semanas.

La complicación más frecuente es la insuficiencia cardíaca congestiva. Otras complicaciones son la encefalopatía hipertensiva y la insuficiencia renal aguda.

Son raras las recidivas, por lo que ante episodios repetidos de GNAPE habrá que sospechar una enfermedad crónica subyacente.

Estaría indicada la realización de una biopsia renal ante:

- Presentación atípica (antecedente de afección renal, falta de antecedentes infecciosos, insuficiencia renal progresiva, síndrome nefrítico persistente, ausencia de hipocomplementemia en etapa aguda, los signos de enfermedad sistemática, edad inferior a 2 años o superior a 12 años, hematuria coincidente con el proceso infeccioso agudo sin período de latencia).
- Persistencia de los síntomas más allá de los márgenes descritos (hipertensión, oliguria superior a 3 semanas, hematuria macroscópica más allá de 8 semanas, microhematuria superior a 2 años, complemento disminuido durante más de 10 semanas, proteinuria durante más de 10 semanas o disminución de la función renal durante más de 3 meses.
- Duda en el diagnóstico (aumento progresivo de la creatinina, sospecha de glomerulonefritis con semilunas o proteinuria masiva).

La mortalidad temprana de la GNAPE en niños es excepcional, 95 % de los casos curan sin secuelas.

La forma crescéntica de la enfermedad es infrecuente y cuando se presenta se asocia con insuficiencia renal irreversible en cerca del 20 % de los casos.

El pediatra general y el especialista en medicina general integral deben estar adiestrados en tratar pacientes con GNAPE de ligera a moderada. La consulta con un nefrólogo pediatra es necesaria cuando se presentan 2 o más de los criterios para biopsia renal antes mencionados.

Al menos se debe realizar consulta de seguimiento por 1 año con periodicidad de acuerdo con la evolución del paciente.

Síndrome nefrótico

El síndrome nefrótico es un cuadro clínico-humoral caracterizado por proteinuria, hipoproteinemia, edema, hiperlipidemia y oliguria.

El Grupo Colaborativo Internacional para el Estudio de las Enfermedades Renales en el Niño, ha definido con mejor precisión el síndrome nefrótico señalando los siguientes criterios: proteinuria mayor de 40 mg/h/m^2 de superficie corporal en colección nocturna de 12h (valor normal 0 a 4 mg/h/m^2) y albúmina sérica menor de 2,5 g % (menor de 25 g/L).

Otro criterio es una proteinuria mayor de 1,0 g/m^2 de superficie corporal/día. Este es el criterio actual.

La hiperlipidemia es menos constante o puede faltar en algunos casos y la oliguria y el edema pueden modificarse por el tratamiento.

CLASIFICACIÓN

Para su estudio el síndrome nefrótico se puede dividir en 3 grupos: congénito, idiopático y secundario.

- Síndrome nefrótico congénito

El síndrome nefrótico congénito se define como proteinuria severa que aparece siempre antes de los 3 meses de edad y produce las manifestaciones clínicas del síndrome nefrótico (Fig. 139.4).



Fig.139.4. Síndrome nefrótico congénito en un lactante de 1 mes de edad.

El síndrome nefrótico congénito puede deberse a una causa primaria, secundaria o desconocida.

Se señala como la causa secundaria más frecuente la lúes congénita, pero se han descrito pacientes con otros tipos de infección congénita como el citomegalovirus y el toxoplasma.

El síndrome nefrótico congénito es una condición rara; el primer caso bien documentado se reportó en 1954 y en una revisión de la literatura en 1957 se encontraron 71 pacientes reportados. En los estudios de biopsias y necropsias se han reportado alteraciones muy variadas.

Entre sus variantes hísticas se describen la forma microquística (conocida como síndrome nefrótico finlandés), la esclerosis mesangial difusa, lesiones de glomeruloesclerosis segmentaria y focal, lesiones glomerulares mínimas, glomerulopatía membranosa y glomerulonefritis crónica.

El llamado tipo finlandés o riñón microquístico se manifiesta por edema y proteinuria antes de los 3 meses de edad y en la cuarta parte de los casos desde el nacimiento. La mayoría nace prematuramente o son pequeños para la edad gestacional. Con frecuencia, presentan palidez, distensión abdominal, nariz achatada, separación de las suturas craneales, piernas delgadas con posición calcánea de los pies, hernia umbilical y debilidad muscular. La placenta es voluminosa. Lo típico de la lesión es la dilatación pseudoquística del túbulo proximal que se demuestra por microscopia óptica y microdisección.

La variedad microquística, aunque se le consideró como tipo finlandés, es la forma más común de síndrome nefrótico congénito y puede verse en cualquier país, se transmite con carácter autosómico recesivo. En España, el 41,8 % de los síndromes nefróticos congénitos presentan alteraciones microquísticas.

La incidencia de este síndrome en Finlandia es 1 en 8 000 nacimientos y se produce por una mutación en un gen situado en el brazo largo del cromosoma 19. La proteína codificada por este gen, la nefrina, es una proteína transmembrana recientemente clonada y secuenciada, que se expresa, sobre todo, en los podocitos glomerulares, en la que el dominio extracelular presenta una estructura similar a las inmunoglobulinas y tiene como función participar en la construcción de las estructuras extracelulares de la membrana basal glomerular.

Se debe sospechar este síndrome durante el embarazo cuando se encuentra elevación de los niveles de alfafetoproteínas en el líquido amniótico.

No responde al tratamiento con esteroides e inmunosupresores y la finalidad de todos los tratamientos es poder lograr un trasplante renal que es el único proceder curativo en la actualidad.

Se recomienda la administración precoz de albúmina intravenosa (3 a 4g/kg/día) con 0,5 mg/kg de furosemida, nutrición parenteral, antibióticos para el control de las infecciones, nefrectomía bilateral cuando el niño alcance 7 kg de peso corporal, diálisis peritoneal continua y trasplante renal.

La glomeruloesclerosis mesangial difusa se describió en niños normales al nacer, con embarazo, nacimiento y placenta normales y que generalmente fallecen entre 10 y 36 meses. Esta lesión se caracteriza por una esclerosis fibrilar del mesangio sin hipercelularidad y puede observarse aislada o formando parte del síndrome de Denys-Drash (tumor de Wilms y pseudohermafroditismo masculino).

Se ha comprobado una mutación en el gen WT1.

Independientemente del tipo de lesión encontrada, incluyendo las alteraciones glomerulares mínimas, el síndrome nefrótico congénito no responde al tratamiento y su pronóstico es casi siempre fatal antes de los 3 años de edad si no se recurre al trasplante renal. En los casos secundarios a otras condiciones, el tratamiento y el pronóstico dependerán de la causa básica.

Síndrome nefrótico idiopático

La incidencia del síndrome nefrótico idiopático en el niño se estima entre 2 y 7 casos anualmente por 100 000 niños menores de 15 años y la prevalencia es de aproximadamente 15 casos por 100 000 niños menores de 16 años.

La edad más frecuente de su aparición o del primer ataque de síndrome nefrótico idiopático oscila entre 18 meses y 5 años, aunque puede presentarse a cualquier edad e incluso en el adulto, reportándose casos tan tardíamente como la octava década de la vida.

En los niños existe franco predominio del sexo masculino (2 a 2,5:1), pero en los adultos se reporta igual distribución por sexo. Se ha planteado que, por lo demostrado en las biopsias renales repetidas y por su recurrencia en el trasplante renal, el síndrome nefrótico idiopático puede verse como una entidad con variantes morfológicas: lesión mínima (LM), proliferación mesangial difusa (PMD) glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GFS), y que esta última lesión puede sobreañadirse a una lesión mínima o a una proliferación mesangial difusa.

Se ha señalado que la GFS puede no demostrarse en una biopsia inicial por no obtenerse glomérulos yuxtamedulares, pero también debe destacarse la marcada diferencia evolutiva y pronóstica entre la lesión mínima y la GFS y la alta frecuencia de insuficiencia renal crónica, en esta última sugiere que representan 2 entidades nosológicamente diferentes.

En este aspecto no existe acuerdo unánime.

Teniendo en cuenta las 3 variedades hísticas que pueden aparecer en el síndrome nefrótico idiopático, se describirá a continuación las características fundamentales de cada una de estas lesiones.

Síndrome nefrótico idiopático con lesión mínima

El síndrome nefrótico idiopático con lesión mínima, que también se le ha denominado enfermedad de los procesos basales, nefrosis lipoidea y síndrome nefrótico con alteraciones glomerulares menores, cuando se estudia mediante microscopia de luz se observa un glomérulo normal; la membrana basal glomerular (MBG) y la pared capilar son delgadas y no hay infiltración celular o fibrosis. Solo pueden observarse áreas de engrosamiento focal de la cápsula de Bowman y ligero incremento de la matriz mesangial y lo habitual es que no existan cambios glomerulares evidentes (Fig. 139.5).

La alteración principal en el estudio con microscopia electrónica es la tumefacción de los podocitos con pérdida de los procesos basales (Fig. 139.6).

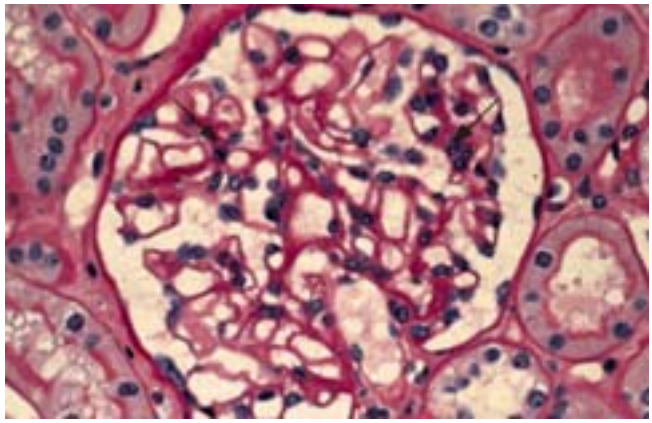


Fig. 139.5. Coloración hematoxilina-eosina en un glomérulo con lesión mínima.

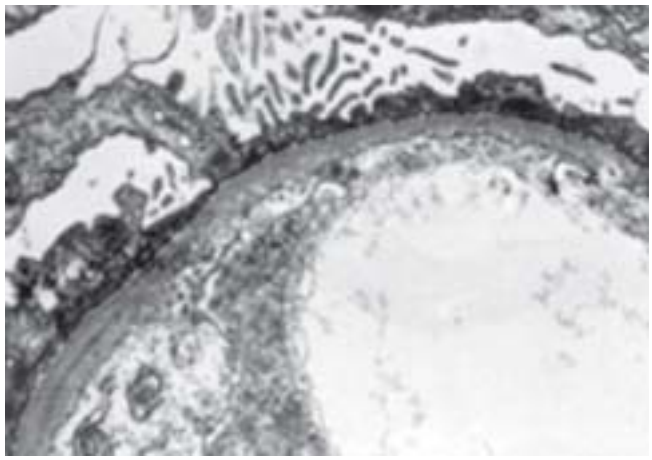


Fig. 139.6. Microscopia electrónica en un paciente con glomerulopatía de cambios mínimos que muestra una borradura casi completa de los procesos podales epiteliales viscerales.

Los estudios con inmunofluorescencia no detectan depósitos de inmunoglobulinas ni de complemento. En algunos casos, puede haber un depósito mesangial de IgM, que se interpreta por los patólogos como normal.

En ocasiones, el depósito mesangial de IgM se hace más evidente y un reporte de hace más de 20 años sugirió que esta variante representa una entidad distinta, a la cual se le denominó nefropatía IgM mesangial. Los pacientes reportados en este estudio mostraban un ligero aumento de la matriz mesangial, algunos tenían depósitos de C_3 y raramente de IgA. En este reporte se incluían niños y adultos (1,5 a 59 años de edad). Un estudio posterior de 149 pacientes demostró depósitos mesangiales de IgM en 40 % de ellos y sin embargo, no se podían diferenciar clínicamente de los que tenían lesión mínima.

En otros trabajos se demuestra que estos hallazgos no predicen la respuesta al tratamiento, ni la evolución del paciente y actualmente se debe considerar que estos depósitos tienen poca significación.

Los estudios histopatológicos realizados en niños con síndrome nefrótico idiopático demuestran el amplio predominio de la lesión mínima. *Churg, Habib y White* en 127 niños vírgenes de tratamiento informan 77 % con lesión mínima; *White, Glasgow y Mills* en 145 niños estudiados reportan 76,5 % con este tipo de lesión; *Habib* en una serie de 406 pacientes encuentra lesión mínima en 209 de ellos y nosotros en 155 niños reportamos 68,5 %, pero al incrementar la casuística alcanzamos el 80 %. Se ha señalado que en series no seleccionadas, el porcentaje de lesión mínima puede alcanzar el 90 % y *White y colaboradores* reportan 88 % entre los no seleccionados.

Desde el punto de vista clínico la lesión mínima se caracteriza por buena respuesta a los esteroides en 95 al 97 % de los casos, aunque 35 a 50 % puede presentar recaídas frecuentes o corticodependencia. No es una lesión progresiva, por lo que no evoluciona a la insuficiencia renal.

Glomeruloesclerosis focal segmentaria

Rich, en 1957, escribió sus observaciones en 20 niños con síndrome nefrótico de una esclerosis progresiva de los glomérulos, comenzando en la región yuxtamedular y sugirió que esta fuera la forma habitual de evolución de la nefrosis lipoidea. Estos niños habían fallecido después de meses o años de evolución. En l964, se demuestra en biopsias renales de niños con síndrome nefrótico estas lesiones de glomeruloesclerosis focal que diferencia a estos pacientes de otros con lesión mínima o lesiones glomerulares difusas, y a partir de 1970, se identifica la GFS como una lesión que puede observarse en el niño con síndrome nefrótico idiopático desde que comienza la enfermedad clínica. En los estudios con inmunofluorescencia es fácil detectar las lesiones de GFS, porque fijan intensamente antiIgM, antiC1q y antiC_3 y C_4. En la microscopia electrónica las lesiones de esclerosis segmentaria se caracterizan por la presencia de depósitis osmofílicos paramesangiales y subendoteliales finamente granulares, con hinchazón y desaparición de las células endoteliales y un incremento similar a la membrana basal con arrugamiento de sus paredes capilares. En los glomérulos no afectados se observa, como en la lesión mínima, borramiento de los procesos basales y cambios mesangiales difusos, como en la hipercelularidad mesangial. Su principal característica es el hallazgo en microscopia de luz de glomérulos normales y otros con segmentos o áreas esclerosadas (Fig. 139.7).

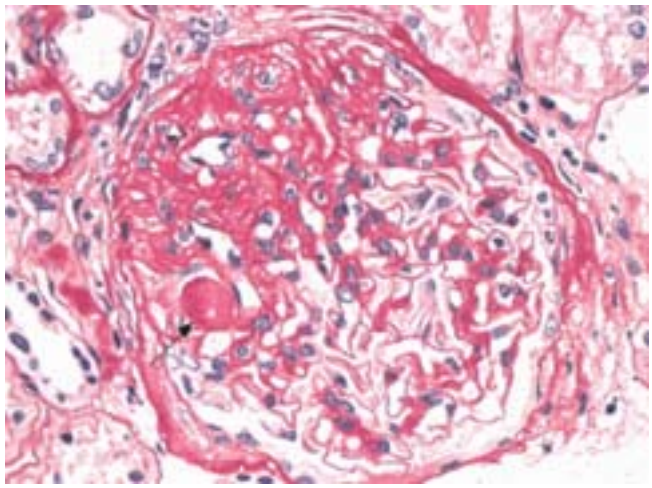


Fig. 139.7. Microscopia óptica con moderada esclerosis focal segmentaria.

La GFS es un patrón frecuente de lesión glomerular en el síndrome nefrótico idiopático, alcanzando el 20 % de los casos en el adulto y 10 al 15 % en los niños. En años recientes se ha observado un incremento porcentual de esta lesión en las biopsias de pacientes con síndrome nefrótico idiopático, tanto en adultos como en niños. La localización segmentaria de la esclerosis en el glomérulo ha sido propuesta para explicar diferentes mecanismos patológicos y distintos pronósticos de la enfermedad. Las lesiones periféricas más frecuentes en los niños, tendrían mejor pronóstico que las hiliares o mixtas. La importancia pronóstica de estas variantes se mantiene en discusión.

Se han propuesto muchos mecanismos para la progresión de esta lesión a la insuficiencia renal crónica, y aunque la teoría más aceptada es que la glomeruloesclerosis se produce por el continuo pasaje de grandes cantidades de proteínas plasmáticas a través de la membrana basal, esto no está totalmente demostrado y la patogénesis

de la GFS permanece desconocida, ignorándose si los factores que determinan la permeabilidad anormal de la membrana son los mismos que favorecen la formación de esclerosis. En este sentido, los que consideran al síndrome nefrótico idiopático como una sola enfermedad independientemente de la lesión hística, sugieren que las lesiones asociadas a la lesión mínima y la GFS puede ser debido a una respuesta progresiva de mayor cantidad de citocina. Estudios en animales demuestran que en la GFS se produce proteinuria a partir de los glomérulos sin esclerosis y que está asociada a un defecto en la función de los capilares, en concordancia con los recientes estudios que identifican un factor permeabilizante en los pacientes con síndrome nefrótico por GFS. No se ha demostrado, sin embargo, que este factor permeabilizador sea también el responsable de los procesos de esclerosis, si bien su presencia en el suero de pacientes con GFS sí parece predecir la recidiva después del trasplante.

Las características clínicas del síndrome nefrótico al inicio de la enfermedad clínica lo hacen indistinguible del debido a lesión mínima, aunque con mayor incidencia de hipertensión y microhematuria. La evolución se caracteriza por un alto índice de fracaso de los tratamientos habituales y alta frecuencia de progresión a la insuficiencia renal crónica.

En el momento actual es motivo de especial atención una variante de GFS caracterizada por colapso de las asas capilares del glomérulo, forma posiblemente asociada a factores genéticos que tendría un mal pronóstico y mala o nula respuesta al tratamiento inmunosupresor y rápida evolución a la insuficiencia renal crónica terminal. Esta forma de GFS fue descrita en 1986 y siempre que se encuentre, hay que diferenciarla de la glomerulopatía secundaria a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana adquirida (VIH).

Se han descrito diferentes tipos de GFS de tipo hereditario que no responden a los tratamientos habituales, pero que tienden a no recurrir después del trasplante renal.

Proliferación mesangial difusa

Otro tipo de lesión que se presenta en el síndrome nefrótico idiopático es la que se denomina glomerulonefritis proliferativa mesangial o proliferación mesangial difusa. Un grupo de pacientes con el cuadro clínico de síndrome nefrótico idiopático muestra en la biopsia renal una clara proliferación mesangial, con luz capilar amplia y paredes capilares de grosor normal, patrón habitualmente asociado a glomerulonefritis aguda posestreptocócica en fase resolutiva (Fig. 139.8).

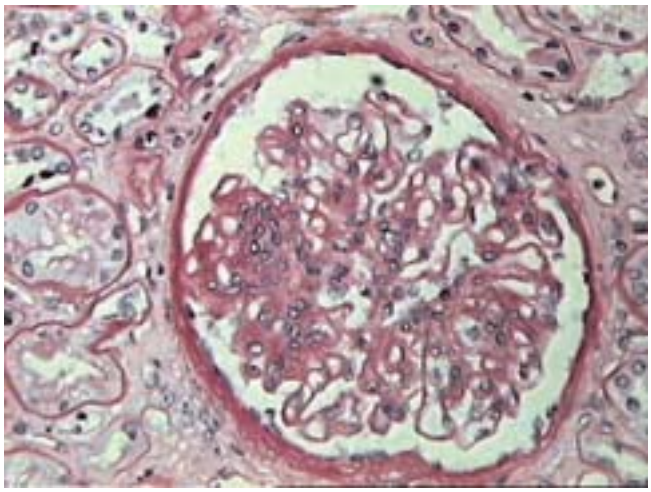


Fig. 139.8. Glomérulo con proliferación mesangial difusa.

Ni el microscopio electrónico ni la inmunofluorescencia demuestran la presencia de «gibas»; se ven depósitos electrodensos en el mesangio como en la lesión mínima y en algunas ocasiones pequeñas cantidades de IgM y C_3. Las biopsias evolutivas de estos pacientes pueden mostrar glomérulos normales o con disminución de la proliferación, pero, en ocasiones, muestran progresión a la GFS con proliferación mesangial o sin ella. La clínica no se diferencia de la que presentan los pacientes con lesión mínima, aunque es más frecuente la microhematuria y más elevado el porcentaje de resistencia a los esteroides.

FISIOPATOLOGÍA

Aunque la causa del síndrome nefrótico idiopático o primario sigue siendo desconocida, se considera que en su patogenia subyace algún tipo de alteración inmunológica.

Resulta paradójico que la única glomerulopatía en la que no se encuentran implicados inmunorreactantes demostrados por técnicas inmunohistoquímicas sea la que mejor responde a esteroides, agentes alquilantes e inhibidores de la calcineurina.

El síndrome nefrótico se produce por la respuesta homeostática a la pérdida masiva de proteínas por la orina.

La barrera de filtración glomerular la integran 3 componentes: una lámina fenestrada de células endoteliales, una membrana basal extracelular y una lámina de células epiteliales (podocitos) con procesos basales distales, entre los que se interpone una hendidura diafragmática (Fig. 139.9). El filtrado glomerular tiene que atravesar esta barrera para llegar al espacio urinario. Este filtro impide que la mayoría de las proteínas penetren en el espacio urinario. Se ha demostrado que la membrana basal glomerular (MBG) es la barrera principal de filtración.

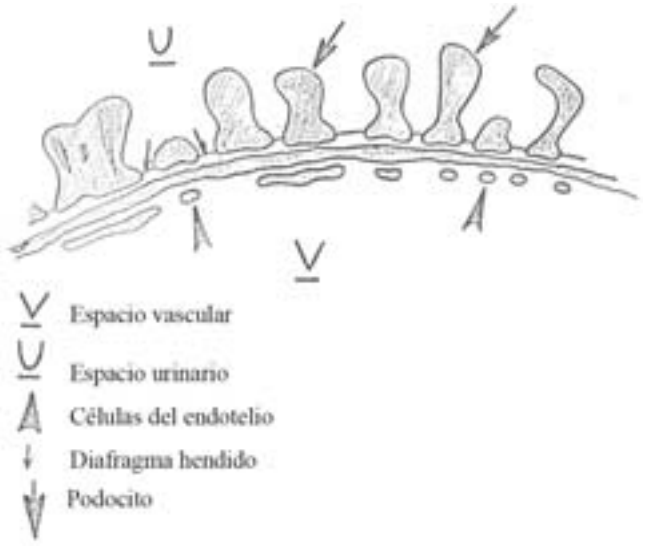


Fig. 139.9. Representación esquemática de la barrera de filtración glomerular en la microscopia electrónica.

Las moléculas con un radio menor de 20 Ä pasan libremente la pared capilar, mientras las de radio mayor de 40 a 50 Ä tienen un paso significativamente disminuido. La albúmina con radio de 36 Ä, por su tamaño solo está moderadamente impedida de pasar. Si el tamaño fuera la única barrera (barrera mecánica) pasaría a la orina gran cantidad de albúmina.

Sin embargo, existe una segunda barrera, posiblemente más importante. La MBG y sus células asociadas, fundamentalmente las epiteliales o podocitos, portan gran cantidad de cargas negativas.

Muchas proteínas plasmáticas, incluida la albúmina, están cargadas negativamente, por lo que se repelen por las cargas negativas de la membrana (barrera electrostática). La composición del filtrado glomerular es el resultado de lo que permite pasar, tanto la barrera electrostática como el tamaño de los poros de la pared capilar glomerular (barrera mecánica).

Se estima que la alteración del tamaño de los poros sea el mecanismo responsable de la proteinuria en algunas formas de glomerulopatías y que la eliminación de las cargas negativas sea la causa de la proteinuria en el síndrome nefrótico.

La membrana basal glomerular es rica en proteoglicanos y por repulsión electrostática dificultan o impiden que las proteínas cargadas negativamente penetren y pasen la membrana.

Los estudios fisiológicos de aclaramiento de macromoléculas con carga neutra en el síndrome nefrótico humano han llegado a la conclusión de que la proteinuria selectiva asociada con la enfermedad por cambios mínimos es el resultado de una alteración de la carga de la barrera de la pared capilar glomerular.

Estudios histoquímicos de glomérulos de pacientes con síndrome nefrótico han demostrado disminución de la tinción de polianiones en la superficie de las células epiteliales. Utilizando tinción con polietileneimina como prueba catiónica y examen con microscopia electrónica, técnica con la que se pueden apreciar pequeños cambios en la densidad de los proteoglicanos de la MBG, se ha demostrado que el número de sitios aniónicos está disminuido en los pacientes con lesión mínima y GFS, lo que sugiere que en estas 2 situaciones la proteinuria es el resultado de un defecto en la barrera selectiva de carga o barrera electrostática. Otros trabajos, tanto en animales como en humanos también apoyan estos criterios.

Actualmente existen grandes evidencias de que el síndrome nefrótico idiopático con lesión mínima sea producido por factores de permeabilidad circulantes. La evidencia mayor es que este factor sea la interleucina-8 (IL-8) o una molécula similar. Se ha demostrado alta producción y elevados niveles séricos de IL-8 durante la fase activa del síndrome nefrótico y una regresión significativa entre la producción de IL-8 y la proteinuria en 24h.

Aunque lo anteriormente expuesto es lo más aceptado, el mecanismo por el cual se produce la proteinuria no está totalmente esclarecido.

Algunos piensan que este puede incluir el estímulo de liberación por la célula epitelial glomerular de sustancias que dañan directamente la MBG como oxidantes y proteasas o interferencia con moléculas como las integrinas, que regulan la adherencia celular a la MBG y las alteraciones de este proceso puede ser particularmente importante en la patogénesis de las lesiones no inflamatorias del glomérulo como es la lesión mínima.

Independientemente de su mecanismo de producción, la proteinuria es el elemento fundamental para el desarrollo del síndrome nefrótico idiopático con lesión mínima y la hipoalbuminemia se produce por 3 mecanismos: la pérdida urinaria de albúmina, el hipercatabolismo proteico y el embotamiento de la síntesis hepática de albúmina.

Bajo condiciones normales, o sea, en el individuo sano, 50 al 70 % de la masa corporal de albúmina está localizada en el espacio extravascular, principalmente en el intersticio de músculos y piel. En el síndrome nefrótico se produce una movilización de albúmina corporal hacia el espacio vascular, por lo que el extravascular se repleta, en ocasiones, en proporción mayor que el intravascular. Esta distribución sirve, en un período inicial, como mecanismo de defensa contra el edema, pero a pesar de esto, la pérdida continua de albúmina hace imposible evitar la hipoalbuminemia. Sin embargo, hay pacientes que pueden presentar una hipoalbuminemia severa con proteinuria, que apenas rebase el criterio mínimo de rango nefrótico. La pérdida urinaria de

proteína sola no puede predecir la cifra de albúmina sérica, porque la síntesis hepática de albúmina puede compensar las pérdidas. Por ejemplo, un paciente en diálisis peritoneal ambulatoria continua puede perder por el dialisado una cantidad de albúmina que sea igual a las pérdidas de un nefrótico (6 a 8 g/día), pero por lo general mantiene concentración sérica de albúmina alrededor de 1 g % mayor que los pacientes con síndrome nefrótico. En los pacientes en diálisis, la síntesis hepática de albúmina presumiblemente aumenta en proporción con las pérdidas externas, por lo que la albuminemia puede mantenerse normal. Como el hígado normalmente sintetiza 12 a 14 g de albúmina diariamente (200 a 300 mg/kg de peso en los niños) y puede aumentar esta síntesis hasta 3 veces lo normal cuando hay necesidad, el hallazgo de hipoproteinemia con poca pérdida urinaria sugiere, o bien un embotamiento de la síntesis hepática o un incremento del catabolismo de albúmina.

En los pacientes con síndrome nefrótico el catabolismo fraccional de albúmina está aumentado y juega un importante papel en el mantenimiento de la hipoalbuminemia. El sitio principal de este incremento del catabolismo parece ser el propio riñón, aumentando la captación y degradación tubular de la albúmina filtrada. La proteinuria representa solamente una fracción de la albúmina que pasa la barrera de filtración. En estudios de aclaramiento en animales de experimentación y en humanos se ha demostrado que la albúmina filtrada por el glomérulo puede sobrepasar los 50 g diarios.

Como la pérdida de albúmina por la orina es mucho menor, la albúmina filtrada puede catabolizarse dentro del propio riñón y de ahí su descenso corporal. Los riñones pueden ser responsables del 50 % del catabolismo de albúmina en el síndrome nefrótico.

El edema es uno de los signos cardinales del síndrome nefrótico. Sin embargo, el mecanismo de su formación no está completamente aclarado.

Se trataba de explicar el edema nefrótico por el bajo volumen plasmático de estos pacientes. Sin embargo, se ha demostrado que no todos los nefróticos son hipovolémicos. En una encuesta de 10 estudios con medición del volumen plasmático en 217 pacientes nefróticos, el volumen plasmático estaba reducido en 33 % de los pacientes, normal en 42 % y elevado en 25 %. En pacientes con lesión mínima se ha demostrado volumen plasmático bajo y elevados niveles de renina y aldosterona, pero también se ha encontrado volumen plasmático elevado antes del tratamiento en la lesión mínima.

Los datos disponibles en la actualidad están en contra de la reducción de volumen como el mecanismo iniciador de la retención de sodio en los pacientes con síndrome nefrótico. La retención de sodio parece tener un papel primario en los pacientes con lesión mínima y existen evidencias para este plateamiento. Estos elementos hacen proponer nuevos diagramas para explicar los mecanismos del edema en el síndrome nefrótico.

El suero lechoso o lipémico en el síndrome nefrótico fue reconocido hace más de 80 años y las anormalidades posprandiales en el metabolismo de los lípidos fueron descritas hace más de 40 años.

Virtualmente, todas las fracciones lipídicas y lipoproteínas plasmáticas están elevadas en el síndrome nefrótico. Los niveles séricos de colesterol total y fosfolípidos casi siempre están aumentados y se incrementan con la severidad del síndrome nefrótico. El colesterol total, el colesterol libre y los ésteres de colesterol, todos están aumentados. Los niveles de triglicéridos son más variables y en muchos pacientes están dentro de límites normales.

Las lipoproteínas de muy baja densidad (conocidas por sus siglas en inglés como VLDL), las de densidad intermedia (IDL) y baja densidad (LDL) también están aumentadas. Los datos sobre las lipoproteínas de alta densidad (HDL) están menos claros. Los niveles plasmáticos de ciertas apoliproteínas también están elevados. Todas estas anormalidades se estabilizan cuando remite el síndrome nefrótico.

Hace más de 40 años se postuló que en el síndrome nefrótico, en respuesta a la hipoalbuminemia, la producción hepática de otras proteínas se podía incrementar conjuntamente con el colesterol y los triglicéridos. También se postuló que podía producirse un incremento de la secreción hepática de partículas lipoproteicas. El estímulo preciso para que aumente la síntesis hepática de partículas de lipoproteínas en el síndrome nefrótico se desconoce y pudiera estar relacionado directamente con la hipoalbuminemia, porque tanto en las ratas nefróticas como en el humano, la administración de albúmina normaliza los niveles plasmáticos de lípidos y lipoproteínas.

Como en el niño con lesión mínima, por lo general, hay una rápida respuesta al tratamiento, las alteraciones lipídicas transitorias tienen pocas consecuencias, pero no sucede así en otros tipos de lesión y en los pacientes resistentes a los diferentes tipos de tratamiento, donde se añade un factor de riesgo de esclerosis glomerular que contribuye a la insuficiencia renal crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El signo de presentación habitual es el edema. Por lo general, es ligero de inicio, manifestándose alrededor de los ojos y en los maleolos, aunque puede llamar la atención el aumento de volumen del abdomen, sobre todo en los niños pequeños. El edema bien desarrollado es blando, frío y deja hoyuelo o godet con relativa facilidad

(Fig. 139.10). Este edema sin tratamiento tiende a generalizarse, en ocasiones en forma brusca y en la mayoría de los casos en forma más lenta y progresiva, acumulándose en cavidad abdominal (ascitis) (Fig. 139.11) y menos frecuentemente en la pleural (hidrotórax). El edema escrotal es frecuente.

La diuresis varía en relación inversa al edema y aunque existe oliguria, por lo general esta no es motivo de consulta, ya que no es detectada por los familiares.

No debe encontrarse hipertensión arterial. La hipertensión que se mantiene nos hace pensar en lesión no mínima.

La microhematuria puede detectarse hasta en 30 % de los casos al inicio de la enfermedad, sin que tenga significación pronóstica ni permita predecir el tipo de lesión renal. La hematuria macroscópica o microscópica persistente, también hará pensar en lesión no mínima.





Fig.139.10. Edema blando, frío con fovea o godet en un paciente con síndrome nefrótico.



Fig. 139.11. Marcada distensión abdominal por ascitis.

Frecuentes manifestaciones al inicio de la enfermedad o en las recaídas son la irritabilidad, la anorexia y la tristeza. En esta etapa son frecuentes las infecciones, que serán analizadas más adelante.

Alteraciones de laboratorio: en las investigaciones de laboratorio lo típico es encontrar una proteinuria mayor de 1 g/m^2 de superficie corporal/día e hipoproteinemia con albúmina sérica por debajo de 25 g/L, pudiendo descender hasta menos de 10 g/L. La proteinuria en la lesión mínima es selectiva, o sea, la pérdida es de proteínas de bajo peso molecular, aunque la selectividad puede disminuir de acuerdo con la evolución de una lesión determinada. En la electroforesis de proteínas aparecerá un marcado descenso de albúmina con aumento de alfa-2-globulina que puede sobrepasar 20 g/L y descenso de gammaglobulinas. La fracción alfa-1 se mantiene normal y las beta-globulinas normales o ligeramente elevadas. Existe marcado descenso de IgA e IgG con aumento de IgM. El colesterol está elevado (más de 250 mg% ó 6,5 mmol/L) pero puede ascender a más de 20 mmol/L en los casos clínicos severos. El fibrinógeno está aumentado, solo o en combinación con otros factoresde la coagulación (II, V, VII, VIII, IX, X y XI). Puede haber trombocitopenia y en 50 % de los casos alteraciones de la función plaquetaria. La eritrosedimentación está muy acelerada, por encima de 100 mm en 1h, por lo general. El yodo proteico habitualmente está bajo sin que se presenten signos clínicos de hipotiroidismo, aunque se han reportado casos ligeros, y el calcio está bajo, sobre todo la fracción unida a las proteínas, sin que se presenten signos de tetania. El complemento hemolítico

total (C´H50) y su tercera fracción (C_3) son normales. En el sedimento urinario puede haber hematuria microscópica hasta en 30 % de los casos al inicio de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Al inicio de la enfermedad es frecuente la confusión a primera vista con el edema de tipo alérgico. El edema de tipo alérgico, excepcionalmente es simétrico y en este caso el examen de orina es normal. En el síndrome nefrótico el edema es simétrico y rápidamente se detecta proteinuria en el examen de orina.

El edema nutricional pudiera confundirse con el edema nefrótico, pero se acompaña de lesiones cutáneas de tipo carencial y la orina está libre de proteínas.

En la enteropatía exudativa pudiera producirse un cuadro de edema e hipoproteinemia severa, pero la orina no contiene proteínas.

Cuando la glomerulonefritis aguda posestreptocócica se presenta con proteinuria severa que conduce a la hipoalbuminemia con síndrome nefrótico secundario, el diagnóstico diferencial con el síndrome nefrótico idiopático puede hacerse difícil, pero el antecedente infeccioso, la hipertensión arterial que la acompaña en más del 70 % de los casos y la hipocomplementemia transitoria ayudan a diferenciarla. Excepcionalmente, puede ser necesario recurrir a la biopsia renal para establecer el diagnóstico.

En ocasiones, es difícil hacer la diferenciación con los síndromes nefróticos secundarios a otras glomerulopatías primarias y cuando los elementos clínicos y de laboratorio no son concluyentes es necesario realizar biopsia renal para establecer el diagnóstico.

El síndrome nefrótico secundario a enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso sistémico, por lo general, tienen síntomas acompañantes que ayudan en el diagnóstico diferencial, y el laboratorio es de gran utilidad. En el síndrome nefrótico secundario a linfomas como la enfermedad de Hodgkin es necesario que aparezcan las manifestaciones del linfoma, ya que en algunos casos el síndrome nefrótico puede ser la primera manifestación de la enfermedad.

TRATAMIENTO

En el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático debemos contemplar la conducta terapéutica del ataque inicial y las recaídas y el manejo integral del niño en los períodos de no actividad de la enfermedad. En este sentido, es necesario abordar la actividad física, la dieta, las inmunizaciones y el manejo psicológico del niño.

Particularmente, debemos enfocar las complicaciones con especial hincapié en las infecciosas por ser las más frecuentes.

TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO

Esteroides: la prednisona es el esteroide más utilizado por su eficacia, fácil administración y bajo costo. Prácticamente existe aceptación universal de la dosis de 60 mg/m^2/día sin pasar de 80 mg diarios para inducir la remisión del ataque inicial. Sin embargo, no existe la misma unanimidad en cuanto al tiempo que debe durar el tratamiento y la forma de administración del medicamento. La dosis en 3 fracciones (cada 8h) o administrarla una sola vez al día, preferentemente en la mañana.

Hace más de 20 años se recomendó que al final de las 4 semanas de tratamiento diario se pasara a 40 mg/m^2 durante 3 días consecutivos de la semana, descansando 4, durante 4 semanas más. Poco después el Grupo Alemán de Nefrología Pediátrica (APN) utilizó un régimen en días alternos en las segundas 4 semanas y concluyeron que este era superior al tratamiento intermitente. Después que este mismo grupo reportó mejores resultados con un régimen de tratamiento de 12 semanas, han surgido recomendaciones de tratamiento más prolongado para el ataque inicial. Actualmente, algunos recomiendan un régimen de 3 meses para el ataque inicial y uno más corto para el tratamiento de las recaídas.

Recomendamos un régimen de 12 semanas de tratamiento, 6 en forma diaria y 6 en días alternos para el ataque inicial, y uno de tratamiento diario hasta que desaparezca la proteinuria y continuarlo con 40 mg/m^2/día durante 4 semanas más, en el caso de las recaídas.

Este es el esquema de tratamiento con esteroides más utilizado en la actualidad, aunque su duración puede variar en distintos centros pediátricos.

Con este tratamiento esteroideo se pueden obtener diferentes respuestas, por lo que los pacientes pueden clasificarse en corticorresistentes, corticodependientes, recaedores frecuentes y recaedores aislados o esporádicos (Cuadro 139.7). 10 al 15 % de los casos no recaen nunca.

Agentes alquilantes: si el síndrome nefrótico responde a los esteroides, los agentes alquilantes solo se utilizarán en los recaedores frecuentes y los corticodependientes, que el uso prolongado o repetido de la prednisona haga aparecer signos de toxicidad esteroidea. El agente alquilante más utilizado es la ciclofosfamida que resulta bastante efectiva en los recaedores frecuentes y aproximadamente 65 % de estos pacientes se mantienen en remisión por lo menos 5 años después del tratamiento. En los corticodependientes los resultados son menos alentadores.

Cuadro 139.7. Algunas definiciones utilizadas en el tratamiento del síndrome nefrótico

Recaída: Proteinuria mayor de 2 + en la prueba con ácido sulfosalicílico en la primera micción de la mañana o más de 40 mg/h/m^2 de superficie corporal en colección nocturna por lo menos durante 3 días consecutivos.

Respuesta: Orina libre de proteína (menos de 2+ en la prueba con ácido sulfosalicílico en la primera micción de la mañana o menos de 4mg/h/m^2 en colección nocturna de 12h), por lo menos durante 3 días consecutivos.

Respondedor a los esteroides (corticosensible): Respuesta a los esteroides (prednisona: 60 mg/m^2 de superficie corporal/día) dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento.

Recaedor frecuente: Dos o más recaídas dentro de los 6 meses siguientes a la respuesta inicial o 4 o más recaídas en cualquier período de 12 meses.

Dependiente de los esteroides (corticodependiente): Respuesta inicial a los esteroides. Dos recaídas consecutivas durante el período de rebaja de la dosis de prednisona o 2 recaídas consecutivas, que se presenten dentro de las 2 semanas posteriores a la suspensión de la prednisona.

No respondedor (corticorresistente): No desaparición de la proteinuria después de la cuarta semana de tratamiento con prednisona a 60 mg/m^2/día.

Sin separar los respondedores en corticodependientes y recaedores frecuentes y con ligeras variaciones en el tiempo de administración, los resultados son buenos. Un régimen de tratamiento de 12 semanas parece ser más efectivo que uno de 8.

Los regímenes iniciales de tratamiento utilizaron dosis de ciclofosfamida de hasta 5 mg/kg/día, pero esta dosis se asociaba a una alta incidencia de leucopenia, alopecia y cistitis y no es recomendable actualmente. Posteriormente, se han recomendado dosis de 2 mg/kg/día durante 12 semanas o de 3 mg/kg/día durante 8 semanas. La respuesta al tratamiento en los pacientes con resistencia a los esteroides y que casi siempre tienen lesiones de GFS, por lo general es mala y existen controversias en cuanto a su utilización. Algunos la recomiendan y otros no reportan beneficios con su administración.

Para el tratamiento de estos pacientes han surgido nuevas propuestas como las del grupo de California, que para el tratamiento de los pacientes con GFS recomiendan la metilprednisolona y en los casos resistentes agregan la ciclofosfamida.

Este tratamiento ha sido utilizado por otros investigadores con buenos resultados.

La ciclofosfamida también se ha utilizado en pulsos intravenosos para el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático. Con los pulsos intravenosos se obtendrán resultados variables en la inducción de la remisión, aunque ligeramente superiores a la forma de tratamiento oral.

Actualmente se prefiere la ciclofosfamida para el tratamiento de los pacientes corticorresistentes y recaedores frecuentes, no así en los corticodependientes.

Riesgos inmediatos del tratamiento con ciclofosfamida son las infecciones por gérmenes oportunistas, la leucopenia, la alopecia y la cistitis hemorrágica. A largo plazo las lesiones gonadales, sobre todo las testiculares y la aparición de enfermedades malignas.

El clorambucil también es reportado como un agente beneficioso para tratar el síndrome nefrótico idiopático corticosensible y la dosis recomendada es 0,15 a 0,20 mg/kg/día, obteniéndose resultados comparables a los de la ciclofosfamida, pero no produce cistitis y se ha reportado que puede producir convulsiones y provocar alteraciones electroencefalográficas en ausencia de ataques. No debe utilzarse en epilépticos.

Ciclosporina: a principios de los 80 se sabía que la ciclosporina A afectaba la secreción de interleucina-2 (IL-2) y no era ilógico pensar que pudiera interferir con la linfocina que hipotéticamente era responsable de la proteinuria y la ciclosporina se comparaba favorablemente con los agentes alquilantes por su toxicidad. Estos elementos fueron suficientes para iniciar ensayos terapéuticos.

Los primeros reportes fueron alentadores, tanto en adultos como en niños y su mejor indicación la lesión mínima con corticodependencia donde se obtuvo buena respuesta en 75 % de los casos, mientras que la respuesta fue pobre, pero no nula, en la GFS resistente a los esteroides. La mejor predicción es la respuesta a los esteroides como sucede con otros inmunosupresores.

La disminución de la proteinuria por esta droga, probablemente radica en 2 mecanismos: sus propiedades inmunosupresoras y su efecto farmacológico directo en las alteraciones de permeabilidad de la MBG.

La mayoría de los pacientes desarrollan dependencia al medicamento, aunque algunos después de 18 a 24 meses se mantienen en remisión al suspenderlo.

Las manifestaciones adversas a esta droga son relativamente frecuentes y en el estudio de 661 pacientes se presentó hipertricosis en 31 %, hiperplasia gingival en 27 %, síntomas digestivos en 18 % y temblores en 6 %. Ninguna de estas manifestaciones persistió al suspender el tratamiento. Se observó disfunción renal en 3,8 % de los casos que obligó a suspender el tratamiento; la mayoría de estos casos tenían GFS resistente a los esteroides y función renal subnormal desde el inicio. La creatinina aumentó, pero regresó a valores normales al suspender el tratamiento. También se ha señalado neurotoxicidad por esta droga.

La insuficiencia renal progresiva como resultado del tratamiento con ciclosporina A está bien documentada, tanto en pacientes trasplantados y con enfermedades autoinmunes, como en experimentación animal.

Una dosis excesivamente alta contribuye a la nefrotoxicidad crónica y la insuficiencia renal puede ser progresiva a pesar de reducirse la dosis.

La nefrotoxicidad por ciclosporina se caracteriza clínicamente por una uremia lentamente progresiva, proteinuria e hipertensión, e histológicamente por bandas de fibrosis tubulointersticial, atrofia tubular y arteriolopatía aferente. Estos cambios, aunque no están necesariamente asociados a la dosis, tienden a ocurrir más rápidamente con dosis elevadas.

La absorción por el tracto gastrointestinal es variable e incompleta, oscilando entre 25 y 30 % con amplia variabilidad interpaciente e intrapaciente.

La dosis utilizada debe ajustarse a los niveles sanguíneos de la droga, que lo más recomendado es que se mantenga entre 50 y 150 ng/mL. Esto obliga a determinaciones periódicas de los niveles sanguíneos del medicamento.

Como se ha demostrado que el medicamento crea dependencia, que produce una nefropatía vascular que debe detectarse mediante biopsia renal evolutiva antes de la aparición de manifestaciones clínicas y por existir el riesgo de neurotoxicidad, se han hecho algunas recomendaciones para su empleo en el síndrome nefrótico.

Se recomienda comenzar con una dosis de 5 a 6 mg/kg de peso y si se obtiene la remisión, rebajar la dosis hasta 2,5 mg/kg de peso después de los 6 meses de tratamiento, repetir la biopsia renal al año o 2 años de tratamiento para descartar lesión renal inducida por la droga, si es necesario mantener tratamiento, después de 3 años utilizar un tratamiento alternativo y de ser posible, no utilizarla en niños menores de 5 años.

Micofenolato mofetil: existen reportes del uso de micofenolato mofetil en niños con corticodependencia y corticorresistencia, y la dosis de 30 mg/kg/día se ha demostrado que tiene efecto ahorrador de esteroides, aunque aparecen recaídas al suspender la droga. Puede utilizarse en pacientes dependienes de los esteroides y ciclosporina.

Rituximab: existen reportes anecdóticos del uso de este anticuerpo monoclonal en el tratamiento de diferentes glomerulopatías, incluido el síndrome nefrótico, y parece ser una opción alternativa de tratamiento, pero su costo y efectos adversos deben ser considerados, y su eficacia a largo plazo tiene que evaluarse. La dosis recomendada es de 375 mg/m^2 intravenoso semanal durante 4 semanas.

Propuesta de conducta terapéutica

Utilizar los esteroides (prednisona) a la dosis de 60 mg/m^2/día durante 6 semanas y si hay respuesta favorable pasar a 40 mg en días alternos por 6 semanas más. Si no hay respuesta (no modificación del cuadro clínico o persistencia de la proteinuria) realizar biopsia renal y utilizar un agente alquilante, preferentemente ciclofosfamida. Si responde a la prednisona y aparece corticodependencia o recaídas frecuentes, sobre todo si hay signos de toxicidad esteroidea, utilizar ciclosporina A. Recomendamos realizar biopsia renal antes de la administración de ciclosporina A. Si después de los esteroides y agentes alquilantes persisten las recaídas frecuentes, valorar la dosis de esteroides mínima con la cual el paciente esté asintomático y se puede asociar levamisol, un altihelmíntico con acción inmunorreguladora, como ahorrador de esteroides.La dosis recomendada es de 2,5 mg/kg en días alternos durante 6 a 12 meses e ir rebajando gradualmente la dosis de predisona.

En los pacientes que la proteinuria persiste, a pesar de los medicamentos utilizados con anterioridad, se recomienda utilizar un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina A.

Manejo dietético del niño nefrótico

Cuando tratamos un niño que responde a los esteroides con recaídas aisladas o esporádicas confrontamos pocos problemas y solo debemos prescribir una dieta normoproteica y normocalórica sin añadirle sal mientras persista el edema. Sin embargo, en el niño con recaídas frecuentes o corticodependencia es necesario mantener el estado nutricional y prevenir la obesidad.

Hace años, las dietas recomendadas eran hiperproteicas (2 a 4 g/kg de peso corporal/día), en la creencia de que esto podía ayudar a mantener una proteína corporal normal. Sin embargo, los estudios en animales han demostrado que, aunque el aumento proteico en la dieta incrementa la síntesis de albúmina, este incremento tiene poca significación sobre la concentración de albúmina sérica, y la proteína ingerida en exceso

es catabolizada y excretada por la orina en forma de urea. Además, se ha demostrado que la alta proporción de proteínas en la dieta puede acelerar la progresión de las glomerulopatías. En vista de esto también se han recomendado dietas con bajo contenido proteico. Las dietas hipoproteicas, aunque se ha demostrado que disminuyen la proteinuria, pueden conducir a la malnutrición.

Se debe recomendar una dieta sana con el aporte energético adecuado para la edad y proteico de 1 a 2 g/kg de peso ideal/día que será adecuada para la mayoría de los niños.

En los niños corticorresistentes es recomendable el suplemento de hierro y vitaminas.

Actividad física

No se ha demostrado que el reposo o la limitación de actividades físicas tengan efecto beneficioso sobre el síndrome nefrótico en la fase edematosa. Solo se impondrá la limitación que determine el grado de edema. En este período es recomendable limitar la relación con enfermedades trasmisibles por la susceptibilidad especial a las infecciones que tienen estos pacientes. Por tal motivo, debe limitarse la participación en actividades con mucho público en lugares cerrados.

Inmunizaciones

Las indicaciones para inmunizar a los niños con síndrome nefrótico con lesión mínima es un asunto en controversia, ya que se ha señalado que la inmunización puede no ser efectiva o puede servir como un estímulo inmunogénico que precipite el episodio de recaída. Aunque se sabe que el síndrome nefrótico es una enfermedad mediada inmunológicamente, ha sido difícil demostrar las anormalidades de la función inmune con las pruebas disponibles en la actualidad. Se asume por tanto, que la enfermedad de por sí es un indicador de supresión inmune que propende a las infecciones. Los pacientes están en alto riesgo cuando tienen malnutrición, proteinuria masiva y desarrollan ascitis. En estas condiciones, se ha demostrado anomalías de la función inmune celular y humoral. La dosis de prednisona diaria para producir inmunosupresión en niños moderadamente enfermos o sanos no está bien demostrada. La respuesta de anticuerpos a las vacunas corrientemente utilizadas en los niños nefróticos estudiados han sido variables.

Según conceptos actuales, solamente las vacunas que contienen microrganismos vivos pueden tener alguna amenaza para el paciente inmunocomprometido que la recibe. Hay varios reportes de vacunas con virus vivos de polio provocando parálisis y vacunas del sarampión o BCG produciendo diseminación en pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria. No hay otras evidencias directas de que otros tipos de vacunas con microrganismos vivos causen complicaciones serias en estos pacientes. Como ese riesgo potencial existe, se recomienda que las personas inmunosuprimidas no deben recibir vacunas como antipoliomielítica oral, parotiditis, rubéola y sarampión ni tampoco la antitífica oral y la BCG (Cuadro 139.8).

Cuadro 139.8. Vacunas recomendadas actualmente para niños con síndrome nefrótico.

Vacuna	Altas dosis de esteroides *	Bajas dosis de esteroides
DPT	si	si
Poliovirus oral	no	si
Triple viral **	no	si
Hemofilus infuenzae B	si	si
Hepatitis B	si	si
Neumococo	si	si
Influenza	si	si

* 20 mg o más /m^2 de superficie corporal/día.
** Sarampión, parotiditis y rubéola.

En 1995, se comenzó a utilizar una vacuna con virus atenuados para la prevención de la varicela. Se ha llegado a la conclusión de que esta vacuna puede administrarse al niño nefrótico en remisión.

Aspectos psicológicos

El comienzo de la enfermedad es angustioso para la familia, que necesita una adecuada explicación. El paciente está deprimido, por lo que el apoyo familiar y del personal médico y paramédico ayudará a establecer buenas relaciones médico-paciente, que tendrá mayor importancia en la medida que puedan confrontarse dificultades con el tratamiento.

Debemos tratar de lograr que el nefrótico con lesión mínima comprenda las pequeñas limitaciones que pueda tener en las recaídas, sin exagerar la sobreprotección y lograr el apoyo de la escuela en el cuidado de un paciente cuya enfermedad puede durar mucho tiempo, pero que en la mayoría de los casos se logrará la recuperación y se hace necesario el desarrollo individual armónico.

Complicaciones

Infecciones: el síndrome nefrótico idiopático durante las recaídas tiene susceptibilidad especial a las infecciones bacterianas, por lo que estas constituyen sus principales y más frecuentes complicaciones.

Las proposiciones para explicar las infecciones incluyen el descenso de inmunoglobulinas, el líquido de

edema actuando como medio de cultivo, la deficiencia proteica, la terapéutica «inmunosupresora», el descenso de la perfusión esplénica debido a la hipovolemia y la pérdida por la orina de un componente del complemento (factor B-properdina) que opsoniza determinadas bacterias. Las infecciones eran la principal causa de muerte en el paciente nefrótico antes de disponer de antibióticos para su adecuado tratamiento.

Por razones no aclaradas, la peritonitis primaria es el tipo de infección más frecuente, aunque pueden verse también infecciones pulmonares, cutáneas y urinarias y meningoencefalitis y septicemia. El *Estreptococo pneumoniae* (neumococo) es el microrganismo causal más frecuente, aunque la peritonitis también puede ser provocada por bacterias gramnegativas y se ha reportado el *Hemofilus influenzae* tipo B como agente causal. El estafilococo es muy raro como agente causal en las peritonitis y entre 15 y 50 % de los cultivos de líquido peritoneal son negativos.

Teniendo en cuenta los gérmenes más frecuentes en este tipo de infección se recomienda tratamiento con penicilina asociada a un aminoglucósido o una cefalosporina. También se puede utilizar una cefalosporina de tercera generación. Si en la coloración de Gram del líquido ascítico se observan cocos grampositivos se utilizará solamente penicilina, ya que el estafilococo es excepcional como agente causal de la peritonitis.

Por lo frecuente de las infecciones neumocócicas en el niño nefrótico se recomienda la vacunación polivalente en los nefróticos mayores de 2 años. Algunos recomiendan, en los casos de ascitis, administrar penicilina oral profilácticamente a dosis de 125 a 250 mg diarios, hasta que desaparezca el edema, aunque no existe criterio unánime en este aspecto. Nosotros no la utilizamos.

La celulodermitis de pared abdominal, escroto y miembros inferiores (erisipela) y las infecciones de vías respiratorias se presentan con relativa frecuencia. Por lo general, las celulodermitis son producidas por estreptococos y las infecciones respiratorias bajas por neumococos, por lo que la penicilina continúa siendo el antibiótico de gran utilidad.

En áreas donde la tuberculosis continúa siendo un problema de salud, persiste como una complicación frecuente en los nefróticos sometidos a tratamiento inmunosupresor prolongado. Debemos tener en cuenta que la tuberculosis es una enfermedad reemergente, que puede presentarse con cuadro clínico no habitual y resistencia a los medicamentos más utilizados. Es obligado pensar en esta complicación en un paciente tratado con inmunosupresores.

Las infecciones virales más temidas en el nefrótico son la varicela y el sarampión. La varicela, con un curso generalmente benigno se asocia a complicaciones serias en los pacientes inmunosuprimidos, por lo que si hay exposición a la enfermedad durante el tratamiento con altas dosis de esteroides o agentes alquilantes, debe administrarse gammaglobulina hiperinmune varicela-zoster (12,5 unidades/kg de peso sin pasar de 625 unidades) y si se desarrolla la enfermedad debe administrarse acyclovir lo antes posible. La dosis recomendada es 30 mg/kg durante 7 días.

Como la profilaxis del sarampión mediante vacuna con virus vivo está contraindicada si el paciente está recibiendo tratamiento inmunosupresor, en casos de contacto con la enfermedad debe administrarse lo antes posible gammaglobulina tipo adulto a razón de 0,2 ml/kg de peso corporal.

En pacientes inmunosuprimidos se reportan muertes por citomegalovirus y *Pneumocystis carinii.* Esta última infección es muy rara en el síndrome nefrótico.

Tromboembolismo: en el estudio de la hemostasia del síndrome nefrótico en actividad la hiperfibrinogenemia es la alteración más frecuente, combinada con trombocitosis y aumento de otros factores de la coagulación señalados en las alteraciones de laboratorio de la enfermedad.

La antitrombina III, proteína de peso molecular similar a la albúmina, se elimina por la orina del paciente con síndrome nefrótico con proteinuria. Esta proteína, sintetizada por el hígado sin dependencia de vitamina K, es un potente inhibidor de las serina-proteinasas necesarias para la actividad de la heparina. Se ha demostrado que 80 % de los nefróticos tienen bajos niveles circulantes de antitrombina III y aumento de su excreción por la orina, por lo que tienen alto riesgo de sufrir accidentes tromboembólicos. Sin embargo, prácticamente existe unanimidad de que en el síndrome nefrótico no se conoce bien la causa del estado de hipercoagulabilidad. Además de las alteraciones antes señaladas, se ha encontrado disminución de la alfa-2 antitripsina y de la proteína S en el 50 % de los casos.

La trombosis de la vena renal es la más frecuente complicación en el nefrótico, pero otras venas pueden afectarse. Las trombosis arteriales son raras y en una revisión que incluye 44 casos se demostró que la arteria más frecuentemente afectada es la femoral asociada a traumatismo en alto porcentaje de pacientes. De estos 44 casos, 10 necesitaron amputación y 8 fallecieron. Otras arterias pueden afectarse y la literatura reporta la aorta, mesentérica, axilar, carótida, oftálmica, cerebral, renal, coronaria y braquial.

La trombosis femoral se asocia frecuentemente al traumatismo. Por tal motivo es necesario evitar la punción del área femoral en el niño pequeño con síndrome nefrótico.

El tratamiento anticoagulante con heparina puede dar buenos resultados, pero el tratamiento trombolítico parece ser el indicado. Con la estreptoquinasa se obtienen buenos resultados.

Choque hipovolémico: no todos los nefróticos son hipovolémicos. Se ha identificado un grupo de pacientes vasoconstrictores con alta actividad de renina plasmática, reducción del volumen plasmático y hematócrito elevado y con lesión mínima en la biopsia renal. En estos casos, la pérdida brusca de proteínas puede conducir a la crisis hipovolémica, especialmente si se acompaña de septicemia, diarreas o el uso no juicioso de diuréticos. El diagnóstico de crisis o choque hipovolémico se confirma por la evidencia de falla circulatoria (hipotensión, frialdad de las extremidades, llenado capilar lento, disociación de la temperatura central-periférica), la aparición de hemoconcentración con hematócrito elevado y avidez de la absorción tubular de sodio con una concentración muy baja de sodio en orina (1 a 2 mmol/L). Esta crisis o choque hipovolémico puede producir necrosis tubular aguda, contribuir a las complicaciones tromboembólicas e incluso la muerte súbita.

El tratamiento consiste en la rápida administración de plasma (20 mL/kg de peso) o la de albúmina humana pobre en sodio en solución al 20 % a razón de 1 g/kg de peso en un período de 1 a 2h.

Estas medidas pueden ser salvadoras. Si el edema es severo, después de la administración de albúmina es recomendable utilizar furosemida intravenosa (1 a 2 mg/kg de peso).

Insuficiencia renal aguda idiopática reversible: la insuficiencia renal aguda es una complicación infrecuente del síndrome nefrótico idiopático en el niño y se piensa que ocurre como consecuencia de disminución severa de la volemia, trombosis bilateral de las venas renales, hipertensión severa o disfunción inducida por drogas. La insuficiencia renal aguda idiopática reversible (IRAIR) es otra causa de falla renal en pacientes con síndrome nefrótico idiopático severo. La mayoría de los pacientes con lesión mínima que presentan IRAIR tienen anasarca, proteinuria masiva y oliguria y la biopsia renal muestra evidencias de edema intersticial marcado, pero no de necrosis tubular aguda. La mayoría de los casos se reportan en adultos.

En niños, solo conocemos del reporte de pocos casos. En la mayoría de los casos pediátricos existe infección asociada, sin que se haya aclarado si la infección pudiera jugar papel en esta complicación.

Aunque su patogenia es pobremente comprendida, la recuperación renal al extraer líquidos mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis, así como los hallazgos de la biopsia, apoyan la hipótesis de que a las anormalidades intrínsecas existentes en el síndrome nefrótico se añade isquemia renal. Se plantea que durante la anasarca, el edema renal produce compresión e isquemia de los túbulos renales, esto dificulta el flujo del filtrado glomerular, aumenta la presión hidrostática en el espacio de Bowman y disminuye el filtrado glomerular.

Aunque el número de casos publicados de esta complicación en el niño es muy escaso para conclusiones definitivas, se debe tener en cuenta que es una complicación potencial del niño nefrótico en anasarca, que esta insuficiencia renal está relacionada con isquemia tubular y que como es reversible se pueden modificar los planes del tratamiento de la insuficiencia renal a largo plazo.

PRONÓSTICO

El pronóstico del síndrome nefrótico idiopático está dado fundamentalmente por su respuesta al tratamiento con esteroides y que por lo general guarda relación con la lesión hística.

La lesión mínima responde a los esteroides en alta proporción de pacientes y aunque pueda presentar recaídas, la evolución es favorable y se obtiene curación en la gran mayoría de los pacientes, si se evita o se tratan adecuadamente las complicaciones que pudieran presentarse.

En la GFS la respuesta al tratamiento, por lo general, es pobre y es alta la frecuencia de evolución a la insuficiencia renal crónica. Es necesario esperar más tiempo para poder valorar con exactitud los tratamientos que se recomiendan actualmente en este tipo de lesión resistente a los esteroides.

La PMD es una lesión poco frecuente y el porcentaje de resistencia al tratamiento es superior al de la lesión mínima. Algunos casos evolucionan favorablemente y en biopsias evolutivas se encuentra una lesión mínima y en otros puede aparecer una GFS con sus características evolutivas.

El pronóstico en los casos con alteraciones glomerulares menores y depósitos mesangiales de IgM no es diferente al de las lesiones mínimas sin depósitos.

Glomerulonefritis membranoproliferativa

La glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), que también se ha denominado glomerulonefritis mesangiocapilar, glomerulonefritis lobular, glomerulonefritis hipocomplementémica y glomerulonefritis nodular es una entidad clinicopatológica que puede presentarse como un síndrome nefrótico o un síndrome nefrítico.

Los criterios inmunológicos y morfológicos son los que definen esta glomerulopatía, ya que los signos

clínicos y biológicos no son específicos. Como la lesión se caracteriza por la proliferación celular y aumento de la matriz mesangial con engrosamiento difuso de la pared capilar, también se ha denominado glomerulonefritis mesangiocapilar, término con el que aparece en muchas publicaciones y libros de texto.

En muchos pacientes, los niveles séricos de complemento están bajos en algún momento de la evolución y se utilizó para identificarla la denominación de glomerulonefritis hipocomplementémica, aunque algunos autores refieren que solo aparece hipocomplementemia en una de sus variantes (tipo II).

La mayoría de los pacientes son niños entre 5 y 15 años y adultos jóvenes. Puede llegar a constituir del 10 al 11 % de los síndromes nefróticos que se presentan en estas edades.

PATOLOGÍA

Lo característico de la microscopia óptica es la proliferación de células mesangiales y aumento de la matriz con engrosamiento de la pared capilar.

Con el uso de la microscopia electrónica se ha clasificado en 2 subgrupos (tipo I y tipo II). También es admitido un tipo III y algunos plantean un tipo focal segmentario. Estos 2 últimos son variantes del tipo I.

Los 2 tipos principales (I y II) se distinguen por la localización de sus depósitos. En el tipo I, que es la más frecuente, y ocurre en 80 % de los casos, los depósitos son subendoteliales; en el tipo III, que solo se diagnostica en 5 % de los casos, los depósitos son transmembranosos en los espacios subendotelial y subepitelial.

La tipo II, que constituye del 15 al 20 %, tiene depósitos densos intramembranosos, que se visualizan fácilmente en la microscopia electrónica, por lo que se ha descrito como enfermedad por depósitos densos.

La tipo I o clásica, se define por proliferación mesangial difusa, aumento de la matriz mesangial con depósitos subendoteliales, que le dan a la pared capilar un engrosamiento con doble contorno por la interposición mesangial, cuando la muestra de tejido renal es teñida con ácido periódico de Schiff (PAS) o coloración de plata metenamina. Las luces de los capilares están disminuidas por el engrosamiento de la pared, proliferación de células endoteliales y presencia de leucocitos polimorfonucleares (Fig. 139.12). La microscopia electrónica confirma la existencia de depósitos electrodensos subendoteliales y mesangiales. El patrón inmuno-fluorescente típico está conformado por depósitos irregulares de C3,

IgG e IgM en las paredes capilares y mesangio. En ocasiones, C3 es el depósito dominante y enmascara el depósito de inmunoglobulinas (IgM e IgA) y C1q y C4 (Fig. 139.13).

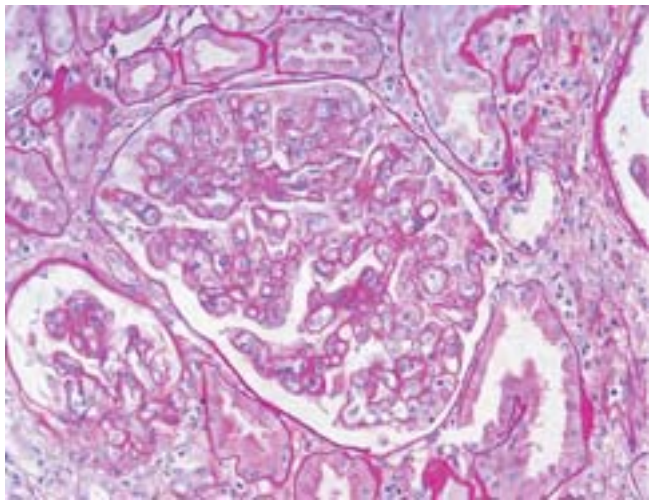


Fig. 139.12. Glomerulonefritis membranoproliferativa.

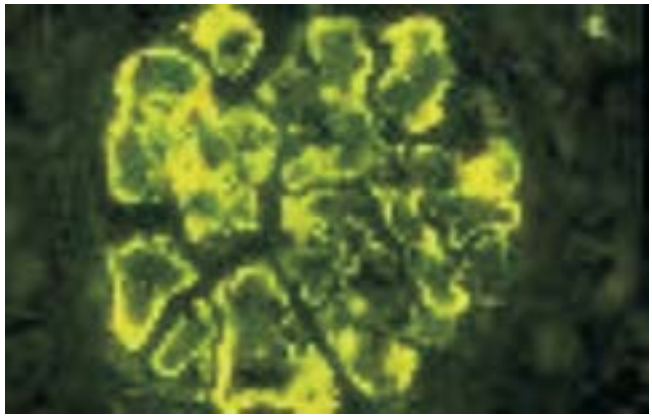


Fig. 139.13. Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I. En la microscopia inmunofluorescente es típica la lesión periférica glomerular, o en forma de banda. En muchos pacientes, C3 será el componente de mayor cantidad en los depósitos, especialmente en la variante idiopática de la niñez.

La conocida hasta ahora como tipo II o enfermedad por depósitos densos, se diferencia básicamente por la alteración estructural de la membrana a expensas del depósito de un material electrodenso de origen desconocido. En la inmunofluorescencia C3 aparece por fuera de la pared capilar y puede ser granuloso y discontinuo. Por lo general, no se detecta inmunoglobulina, indicando que esta variedad no es una enfermedad por inmunocomplejos, aunque pueden encontrarse depósitos segmentarios de IgM, menos frecuente de IgG y raramente de IgA.

Sin embargo, estudios recientes, señalan marcadas diferencias entre la GNMP tipo I y la enfermedad por depósitos densos. En el estudio de 69 casos de enfermedad por depósitos densos se demostró que solo 25 % presentan un patrón histológico

membranoproliferativo, y que la enfermedad por depósitos densos puede tener 5 patrones histológicos diferentes y se señala que el hallazgo esencial de depósitos densos no es un patrón membranoproliferativo, sino la presencia de transformación electrodensa de la membrana basal. De ahí que algunos plantean que la enfermedad por depósitos densos no puede ser clasificada como un subtipo de GNMP.

La glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I está considerada como una glomerulopatía mediada por inmunocomplejos, mientras que la enfermedad por depósitos densos está relacionada con anormalidades en el control de la cascada del complemento.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia real, como en otras glomerulopatías, varía en diferentes áreas y esto puede estar relacionado con el criterio de biopsia de los diferentes grupos de trabajo. Lo que sí parece demostrarse es que su incidencia ha disminuido en muchos países, aunque otros reportan incremento. Como señalamos anteriormente esta glomerulopatía por lo general se presenta en niños y adultos jóvenes y es excepcional después de los 50 años.

De los datos publicados en España en 1997 se extrae que en las glomerulopatías primarias del adulto sometidas a biopsia renal, constituye el 7,9 % de los casos (incluido el tipo I y el tipo II); en el síndrome nefrótico asciende al 10 %. En el síndrome nefrótico del niño de este mismo estudio ascendió al 6 % y entre todas las biopsias realizadas a niños su frecuencia es del 3,9 % (en ambas situaciones están incluidos el tipo I y II).

CLASIFICACIÓN

La GNMP se clasifica en 2 tipos fundamentales: el tipo I y el tipo II, y además, un tipo III y una forma segmentaria y focal, aceptadas estas 2 últimas por algunos autores. Es probable que dentro de breve tiempo la tipo II no se considere entre las GNMPs. Un capítulo aparte lo constituyen las asociadas a infecciones. Se ha reportado su asociación con crioglobulinemia y hepatitis C y con hepatitis B, pero además puede verse en enfermedades autoinmunes, las neoplasias y disproteinemias, metabólicas y otras. No es objetivo de este capítulo analizar las secundarias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Puede manifestarse como un síndrome nefrítico agudo o como un síndrome nefrótico. El 10 % de los casos de síndrome nefrótico de comienzo en niños mayores y adultos jóvenes pueden tener una GNMP como lesión renal. El 20 % de los casos se manifiestan como un síndrome nefrítico agudo, 50 % como un síndrome nefrótico, mientras el 30 % restante solo tendrá alteraciones urinarias asintomáticas (proteinuria no nefrótica y microhematuria). En la tercera o cuarta parte de los casos se recoge el antecedente de una infección respiratoria alta. La hipertensión arterial es frecuente (más del 50 % de los casos). Puede haber afectación de la función renal desde el ìnicio de la enfermedad; cuando está presente es un signo de mal pronóstico.

Alteraciones de laboratorio. Prácticamente en todos los casos se encuentra microhematuria y proteinuria de pobre selectividad. Esta proteinuria alcanzará rango nefrótico en aproximadamente la mitad de los pacientes. La hematuria infrecuentemente es macroscópica. Suele haber anemia, que no guarda relación con el grado de insuficiencia renal. La anemia es de tipo normocrómica con prueba de Coombs negativa.

Puede existir un componente microangiopático y acortamiento de la vida media del hematíe.

En el tipo II la hipocomplementemia es persistente y se encuentra factor-3-nefritógeno (C3NeF) circulante. En el tipo I la incidencia de hipocomplementemia es menor (50 % aproximadamente), según algunos autores, y C3NeF es positivo en 20 % de los pacientes. En el tipo III las alteraciones son similares al tipo I.

DIAGNÓSTICO

La única forma de establecer el diagnóstico es mediante la biopsia renal. Utilizando algunas pruebas específicas se diferenciará la forma idiopática de las asociadas a otras condiciones clínicas. Por lo general, hay que diferenciarla de otras glomeroulopatías que pueden tener iguales manifestaciones clínicas. La hipocomplementemia persistente debe hacer pensar en glomerulonefritis membranoproliferativa.

La descripción reciente de 5 patrones histológicos en la enfermedad por depósitos densos: membranoproliferativo, proliferativo mesangial, crescéntico, proliferativo y exudativo agudo e inclasificable, modifica criterios establecidos y nos obliga a diagnosticar el llamado tipo II por el estudio microelectrónico y no mediante la microscopia óptica.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la GNMP idiopática sigue siendo un problema no resuelto. En su valoración existen muchas dificultades ya que esta glomerulopatía tiene un curso variable y puede remitir en forma espontánea. Como no se ha obtenido la terapéutica óptima se han utilizado distintos regímenes terapéuticos.

En un estudio controlado a largo plazo en niños con lesión tipo I la terapéutica con dosis bajas de esteroides

mostró un posible beneficio en el mantenimiento del filtrado glomerular, resultado que debe contrapesarse con el empeoramiento de la hipertensión arterial. No hemos encontrado estudios controlados en niños ni adultos con el tipo II de lesión.

El tratamiento triple (ciclofosfamida, dipiridamol y warfarina) se utilizó con optimismo hace 30 años y sus beneficios no se han demostrado en estudios posteriores. Los casos con lesión tipo II tratados en esta forma son escasos y no permiten conclusiones.

En un período corto (un año) la terapéutica con aspirina y dipiridamol parece ayudar a conservar el filtrado glomerular, pero el beneficio a largo plazo es dudoso.

En el momento actual, no existe un tratamiento evidentemente eficaz y existen 2 tendencias terapéuticas. En caso de síndrome nefrótico algunos suelen recomendar, además de las medidas generales, una dosis moderada de esteroides en días alternos por períodos prolongados, para aquellos pacientes en los cuales la hipertensión no sea de difícil control. Otros estiman el tratamiento sintomático como la mejor opción y consideran que como la hipertensión es un factor de riesgo que acelera la progresión de la insuficiencia renal, utilizar los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina que tienen un efecto antiproteinúrico y retrasan la progresión de la insuficiencia renal, puede ser beneficioso cuando se mantiene cierto grado de función residual.

El interferon-alfa se ha utilizado en las formas asociadas a hepatitis C. Sus beneficios no están demostrados.

PRONÓSTICO

Es una de las glomerulopatías primarias de peor pronóstico. La forma clínica de presentación puede variar durante la evolución de la enfermedad y es frecuente el desarrollo de un síndrome nefrótico en pacientes que se detectaron por alteraciones glomerulares asintomáticas. Se ha visto remisión espontánea entre 2 y 20 % de los casos, aunque en los niños estas remisiones son muy infrecuentes.

Por lo general, la enfermedad tiene un curso progresivo, aunque el ritmo de disminución de la función renal puede ser muy variable.

Reportes iniciales sugirieron que los individuos con GNMP de todos los tipos progresaban a la insuficiencia renal crónica en 50 % de los casos a los 10 años de evolución y 90 % a los 20 años, pero estudios más recientes indican que los pacientes con tipo I tienen una supervivencia renal entre 54 y 64 % a los 10 años, pero que la tipo II y tipo III, tienen peor pronóstico, aunque la evolución, en todos los tipos es variable de un individuo a otro.

La hematuria macroscópica se considera que no tiene valor pronóstico, excepto en un importante reporte que se demostró que era más frecuente la insuficiencia renal crónica en los pacientes que tenían hematuria macroscópica que en los que no.

El pronóstico de las formas secundarias es muy variable y las asociadas a infecciones como la de la derivación ventriculoatrial infectada tiene muy buen pronóstico con el tratamiento de la infección y el retiro del cateter infectado.

Todo parece indicar que la tipo II con proliferación mesangial puede responder al tratamiento con altas dosis de esteroides.

Las lesiones de esta glomerulopatía, particularmente las de tipo II, recurren con muy alta frecuencia en el riñón trasplantado.

Predicen una rápida progresión a la insuficiencia renal la proteinuria de rango nefrótico, la elevación de la creatinina sérica al diagnosticarse la glomerulopatía, los bajos niveles de albúmina sérica y la pequeña edad al comienzo, pero el peor pronóstico lo tienen los pacientes con síndrome nefrítico e hipertensión al iniciarse la enfermedad y la presencia de crecientes epiteliales en la biopsia.

Se ha reportado que existen diferencias de la supervivencia renal entre los niños que comienzan la enfermedad con un síndrome nefrítico y los que comienzan con un síndrome nefrótico.

Glomerulopatía membranosa

La glomerulopatía membranosa, también llamada nefropatía membranosa, glomeorulonefritis extramembranosa y glomerulopatía epimembranosa, es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en el adulto y su nombre se deriva de los hallazgos histológicos de la microscopia de luz. La mayoría de las veces es idiopática, pero puede verse asociada a otras afecciones. En este capítulo se analizará la forma primaria o idiopática.

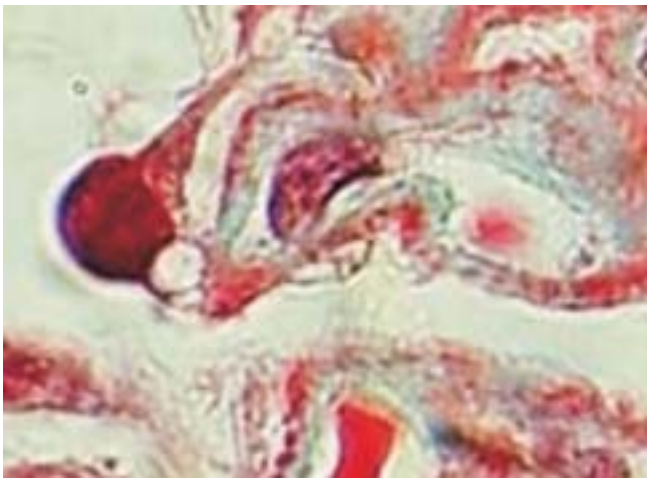
PATOLOGÍA

La característica principal de esta glomerulopatía es la presencia de depósitos subendoteliales, que son electrodensos cuando se observan en la microscopia electrónica. En la microscopia óptica lo típico es un engrosamiento irregular de la pared capilar que involucra a todos los glomérulos y los afecta globalmente (Fig. 139.14). No se observa hipercelularidad endotelial y puede verse un ligero aumento de células mesangiales.

Las coloraciones de plata muestran proyecciones intensamente teñidas, que se extienden desde el lado endotelial hacia dentro de la membrana basal en forma de «espículas» y producen una imagen en «peineta». Estas espículas, presumiblemente representan membrana basal normal extendida entre los depósitos subepiteliales (Fig. 139.15).



A



B

Fig. 139.14. A. Coloración de PAS en una glomerulopatía membranosa donde se observa un engrosamiento difuso de la pared capilar. B. En la tinción de tricrómico existen depósitos de inmunocomplejos subepiteliales como depósitos granulares fucsinofílicos (rojos).

La inmunofluorescencia demuestra depósitos difusos y finos de IgG en todos los capilares. Los depósitos de otras inmunoglobulinas y fracciones del complemento pueden ser variables. *Cameron* demostró depósitos de IgG en 100 %, de C_3 en 75 %, de IgA e IgM en 30 % y de C1q y C_4 en 20 %. También se ha encontrado componentes de C5b-9 en localización similar a la IgG. En el mesangio no hay depósitos de IgG y si se observan, debe sospecharse un lupus eritematoso sistémico como enfermedad de base.En etapas iniciales, el engrosamiento difuso de la MBG puede no ser evidente y confundirse con una lesión mínima, pero la microscopia electrónica destacará los depósitos subepiteliales.

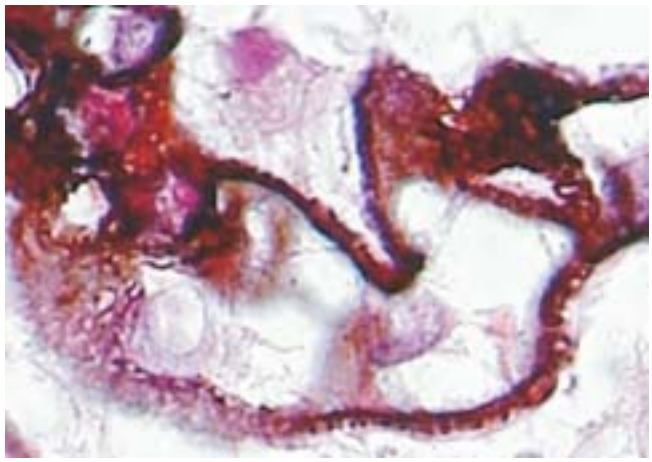


Fig. 139.15. Las coloraciones de plata muestran proyecciones intensamente teñidas que se extienden desde el lado endotelial hacia dentro de la membrana basal en forma de «espículas» y producen una imagen en «peineta».

EPIDEMIOLOGÍA

Es una lesión predominante en el síndrome nefrótico del adulto, y es una entidad rara en pediatría, aunque se presenta en los niños mayores. Se desconoce su exacta prevalencia en el niño.

Tanto en adultos como en niños predomina en los varones.

En los niños, su incidencia parece reflejar la prevalencia de hepatitis B en la población y esta asociación se ha demostrado en áreas endémicas de Asia y sur de África. Se reporta en todas partes del mundo. En un estudio internacional de 127 niños con síndrome nefrótico se encontró esta lesión en 2 pacientes (1,57 %), pero en un estudio más amplio de 400 niños con síndrome nefrótico solo se encontró en 4 (0,8 %). En un estudio cubano se reporta en 1,9 % de los niños nefróticos biopsiados. En España se reporta en 9 % de las glomerulopatías y en los casos con síndrome nefrótico del adulto esta lesión asciende a 27,2 %; entre todos los niños biopsiados se encontró en 2,9 %, pero en los niños estudiados por síndrome nefrótico, la glomerulopatía membranosa ascendió a 5,8 %.

CLASIFICACIÓN

Esta glomerulopatía se ha clasificado teniendo en cuenta si se trata de una forma idiopática o está asociada a otra condición, y también de acuerdo con el grado de lesión encontrada en la biopsia renal.

La forma idiopática se diagnostica del 62 al 86 % de las diferentes series reportadas.Las secundarias o asociadas a otras situaciones clínicas pueden verse en:

- Infecciones: Hepatitis B y C, sífilis congénita y malaria y esquistosomiasis en áreas endémicas.

- Enfermedades multisistémicas: En los niños fundamentalmente en el lupus eritematoso sistémico, pero también se asocia a la artritis idiopática juvenil y la enfermedad mixta del colágeno.
- Tumores: En los adultos se asocia fundamentalmente a tumores de colon, pulmón y mama. En el niño se reporta en el neuroblastoma y especialmente en los linfomas, aunque la lesión mínima es mucho más frecuente en estos últimos. Se observa un incremento del riesgo de desarrollar cáncer después del diagnóstico de glomerulopatía membranosa, que persiste por muchos años.
- Drogas: Se asocia a la penicilamina y las sales de oro. Puede verse en 7 y 3 % respectivamente, de los casos de artritis idiopática juvenil tratados con estas drogas.
- Otras: Entre las causas raras de asociación se encuentra la sarcoidosis. Al parecer solo se ha reportado un caso en la edad pediátrica.

Siguiendo la propuesta de diferentes autores y utilizando la microscopia electrónica, la glomerulopatía membranosa se ha clasificado en 5 grados o etapas de la lesión, pero el elemento fundamental para el diagnóstico es la presencia de depósitos electrodensos localizados exclusivamente en el espacio subepitelial que se corresponden con los depósitos granulares de IgG:

Etapa I: la membrana basal glomerular es normal en apariencia y grosor y no se observan espículas. Se caracteriza por la presencia de pequeños depósitos dispersos a lo largo de la superficie subepitelial de la MBG.

Etapa II: gran número de depósitos subepiteliales, grandes y confluentes localizados en las asas capilares más periféricas. La MBG en sí, por lo general no está engrosada.

Etapa III: hay un gran número de depósitos subepiteliales, incorporación prominente de los depósitos en una lámina densa engrosada y la reabsorción de los depósitos está bien definida.

Etapa IV: engrosamiento marcado de la lámina densa con densidad electrónica variable y segmentos de membrana basal que pueden mostrar lesiones de las etapas I, II y III.

Etapa V: también llamada estadio terminal, donde existe colapso de la pared capilar y engrosamiento de membrana basal que pueden mostrar lesiones de las etapas I, II y III.

En niños, la serie mayor de casos es la reportada por *Habib y colaboradores*, por lo que algunos plantean que no existe información suficiente para poder correlacionar entre diferentes etapas histológicas y las manifestaciones clínicas del curso de la enfermedad.

FISIOPATOGENIA

La enfermedad es de base inmunológica en la cual los complejos inmunes se localizan en la región subepitelial de la pared capilar del glomérulo. Se considera que estos complejos inmunes se forman «in situ» mediante 2 posibles mecanismos. Uno de ellos,por anticuerpos circulantes dirigidos contra antígenos glomerulares estructurales movibles, que están presentes a este nivel. Esto se ha demostrado en el modelo experimental de nefropatía membranosa (nefritis de Heymann). El otro mecanismo posible es por antígenos catiónicos, que pueden atravesar la barrera de carga aniónica de la MBG y «plantarse» al nivel subepitelial, con el depósito posterior de inmunoglobulinas. Este segundo mecanismo resulta menos probable.

Los antígenos participantes en la glomerulopatía membranosa idiopática se desconocen. En los casos asociados a hepatitis B se han identificado antígenos virales. En la nefropatía experimental es dependiente del complemento y se atribuye a la generación del complejo de ataque a la membrana (C5b-C9).

No aparece respuesta inflamatoria a pesar de producirse activación del complemento y generarse componentes quimiotácticos, debido a que la activación del complemento por fuera de la pared del capilar por una parte y el flujo unidireccional que ocurre a este nivel por otra, impiden que los componentes quimiotácticos producidos al nivel subepitelial puedan pasar al torrente circulatorio y se produzca infiltrado por células inflamatorias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma de presentación más frecuente es el síndrome nefrótico de comienzo insidioso. Otro grupo se descubre ocasionalmente al detectarse proteinuria asintomática. Ambas formas de presentación pueden acompañarse de microhematuria; la hematuria macroscópica es excepcional, aunque *Habib* la reporta en 3 de 50 casos (6 %). Al comienzo de la enfermedad, no suele haber hipertensión arterial, aunque algunos estudios la encuentran en 22 % de los casos, pero puede aparecer evolutivamente, casi siempre coincidiendo con la aparición de retención de azoados.

Aunque en los niños lo más frecuente es que sea idiopática, siempre debemos buscar antecedentes, síntomas y signos de las formas secundarias.

Alteraciones de laboratorio: Las alteraciones dependerán en gran medida de las manifestaciones clínicas de esta glomerulopatía. En la forma idiopática con manifestaciones nefróticas, habrá una proteinuria, habitualmente no selectiva o de pobre selectividad y el resto de las manifestaciones que acompañan al síndrome nefrótico (hipoalbuminemia e hiperlipidemia). En los casos con

proteinuria asintomática las alteraciones que produce la pérdida de proteínas puede faltar. El complemento (CH50) y su tercera fracción (C_3) por lo general se mantienen en valores normales. Si aparece hipocomplementemia persistente es necesario pensar en las formas secundarias y en los niños, en primer lugar, en lupus eritematoso sistémico. Puede haber microhematuria. En la fase aguda de la enfermedad pueden encontrarse altas concentraciones urinarias de C5-C9.

La creatinina es normal; solo se elevará en los casos que evolucionan a la insuficiencia renal crónica.

En los casos idiopáticos no complicados no deben detectarse anticuerpos antiMBG, factor reumatoideo (FR), anticuerpos antinucleares (ANA) y crioglobulinas. En ocasiones, pueden detectarse inmunocomplejos circulantes.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece mediante biopsia renal en un paciente con síndrome nefrótico, proteinuria-microhematuria o proteinuria asintomática.

Aunque la microscopia óptica detecta las características de las alteraciones de la membrana que le dan el nombre a esta glomerulopatía, en las fases iniciales puede confundirse con una lesión mínima y es necesario el estudio con microscopia electrónica para encontrar los depósitos subepiteliales. La inmunofluorescencia detectará depósitos de IgG y de complemento en una proporción alta de casos y de otras inmunoglobulinas (IgM,IgA) y este estudio nos ayudará a diferenciarla de la lesión mínima.

El diagnóstico diferencial hay que hacerlo con otros tipos de síndromes nefróticos y otras causas de proteinuria.

TRATAMIENTO

El tratamiento de esta glomerulopatía ha sido motivo de controversia. Desde que se describió en 1957 se han observado casos de remisiones espontáneas. En 1971, *Erwin y colaboradores* publicaron los resultados en pacientes no tratados y tratados con esteroides y concluyeron que no existen diferencias en la proteinuria cuando se administra la droga o no; la remisión ocurre en muy pocos casos durante el tratamiento y ni la incidencia ni el tiempo para desarrollar la insuficiencia renal fueron influidos por el tratamiento esteroideo.

En un estudio evolutivo de pacientes que no recibieron esteroides ni inmunosupresores, de los cuales 37 fueron seguidos, por lo menos durante 5 años, 24 (65 %) tuvieron remisión completa o parcial de la proteinuria; 6 (16 %) desarrollaron insuficiencia renal crónica terminal y requirieron diálisis, y los restantes mantenían función renal normal, por lo que los autores señalan que estos resultados no apoyan el uso de glucocorticoides ni drogas inmunosupresoras en la nefropatía membranosa idiopática.Sin embargo, investigadores que han seguido pacientes nefróticos con glomerulopatía membranosa durante 100 meses, notan que 27 de 61 tratados con esteroides mejoraron, con remisión completa durante 1 año o más en 14, aunque destacan que necesitaron dosis elevadas (hasta 200 mg en días alternos) por períodos prolongados. *Mezzano*, después de revisar los estudios realizados concluye que los corticoides no ejercen un efecto importante en la historia natural de la glomerulopatía membranosa idiopática, excepto en el subgrupo poco común que tiene un curso recidivante y que es corticosensible. También señala que las ventajas de los fármacos citotóxicos a largo plazo no están plenamente establecidas, y por último, destaca que el papel de la ciclosporina, antiinflamatorios no esteroideos, las inmunoglobulinas intravenosas y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina merecen una observación más prolongada.

En los niños, la lesión es mucho menos frecuente que en el adulto y se observa, por lo general, en niños mayores que en la mayoría de los estudios no los separan de los adultos.

Es indudable que esta glomerulopatía evoluciona mejor en los jóvenes, por lo que recomendamos no administrar esteroides ni drogas citotóxicas en los niños con glomerulopatía membranosa idiopática. Si administramos esteroides por no tener elementos clínicos para plantear la lesión y la proteinuria no desaparece, se debe realizar biopsia renal, y una vez confirmada la glomerulopatía membranosa, suspender la prednisona y no administrar agentes alquilantes ni ciclosporina A, ya que en la mayoría de los niños se obtendrá una remisión espontánea. En estos casos, solo se recomienda tratamiento higieno-dietético y diurético cuando estos son necesarios. En casos que la lesión se confirme por presentar recaídas frecuentes, como se ve en la lesión mínima del síndrome nefrótico idiopático, los esteroides pueden beneficiar.

En una reciente revisión se plantea que pudiera ser una alternativa el uso de nuevos inmunosupresores, como la ciclosporina A, tacrolimus o micofenolato mofetil. En un reporte reciente del tratamiento con tacrolimus en pacientes adultos se demuestra algún beneficio.

Aunque no es objetivo de este tema analizar las formas secundarias o asociadas a otras condiciones, por la frecuente asociación con la hepatitis B en áreas endémicas, es preciso destacar que esta forma tiende a remitir total o parcialmente en forma espontánea y la administración de inteferón-alfa no ha demostrado beneficios evidentes en estos pacientes.

PRONÓSTICO

Sin tratamiento, esta glomerulopatía tiene una evolución variable. En adultos, la frecuencia de remisión espontánea está alrededor del 25 %, la remisión parcial (proteinuria menor de 2 g/día), y función renal conservada en otro 25 % aproximadamente y la insuficiencia renal crónica alcanza 35 % a los 10 años.

El pronóstico en el niño es muy bueno con supervivencia superior al 90 % a los 10 años de evolución. La mayoría tienen remisión espontánea completa dentro de los primeros 5 años de la enfermedad.

Se sugieren como elementos de buen pronóstico: sexo femenino, paciente joven, inicio con proteinuria no nefrótica, cambios glomerulares ligeros en la microscopia electrónica y la remisión completa o parcial.

Como factores de riesgo se incluyen: sexo masculino, edad avanzada al inicio de la enfermedad, proteinuria masiva (10 g/día), creatinina elevada al realizar la biopsia renal, hipertensión mal controlada, lesión renal avanzada (etapa III o IV) y alteraciones tubulointersticiales.

Coggins resume con la siguiente versión el pronóstico de esta glomerulopatía:

- Muchos pacientes tienen una evolución satisfactoria, con remisión gradual, sin ningún tratamiento esteroideo o inmunosupresor.
- La remisión completa durante el tratamiento esteroideo, como ocurre en la lesión mínima es infrecuente, pero pueden verse remisiones repetidas en un paciente ocasional, por lo general, tratado.
- Una pequeña proporción de pacientes puede evolucionar lenta o rápidamente a una insuficiencia renal irreversible. Si algún beneficio se deriva del tratamiento pudiera ser en este grupo.

En la actualidad, pudiera agregarse que los inhibidores de la calcineurina ofrecen una alternativa para mejorar el pronóstico de los pacientes que no tienen remisión espontánea.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GRP) es un síndrome con evolución rápida, con agresividad marcada y un individuo con función renal normal puede entrar en insuficiencia renal terminal en el transcurso de pocos días. Las formas de glomerulonefritis rápidamente progresivas se caracterizan clínicamente por un inicio agudo, con rápido deterioro de la función renal («rápidamente progresiva») y una lesión con la presencia de semilunas epiteliales en el 50 % o más de los glomérulos no esclerosados en la muestra de biopsia.

También se ha descrito como una glomerulonefritis proliferativa extracapilar con declinación rápida del filtrado glomerular, que puede observarse como una entidad idiopática (relacionada con anticuerpos antimembrana basal, o con inmunocomplejos, o sin ellos) o instalarse en otra glomerulopatía primaria o de una enfermedad sistémica.

Por la imagen histológica también ha recibido el nombre de glomerulonefritis crescéntica. Las semilunas están compuestas por células de aspecto epitelial, externa a la zona central del ovillo glomerular, motivo que justifica también la denominación de glomerulonefritis proliferativa extracapilar. La formación de semilunas puede aparecer en cualquier forma de glomerulonefritis proliferativa o de vasculitis renal como una respuesta glomerular inespecífica.

Por tal motivo, en este tema utilizaremos el criterio de glomerulonefritis rápidamente progresiva y trataremos de definir brevemente los diferentes tipos, que con distintos mecanismos inmunopatológicos y pronóstico, se presentan con esta forma clínico-histológica.

PATOLOGÍA

El hallazgo patognomónico es la presencia de semilunas epiteliales dentro del espacio de Bowman, que comprimen y colapsan el ovillo glomerular. Se ha descrito la semiluna o creciente epitelial como un agregado de células, por lo menos de 2 capas de profundidad, que puede ocupar un pequeño o gran segmento del espacio de Bowman y que puede extenderse hasta obliterar el ovillo de capilares glomerulares. (Fig. 139.16).

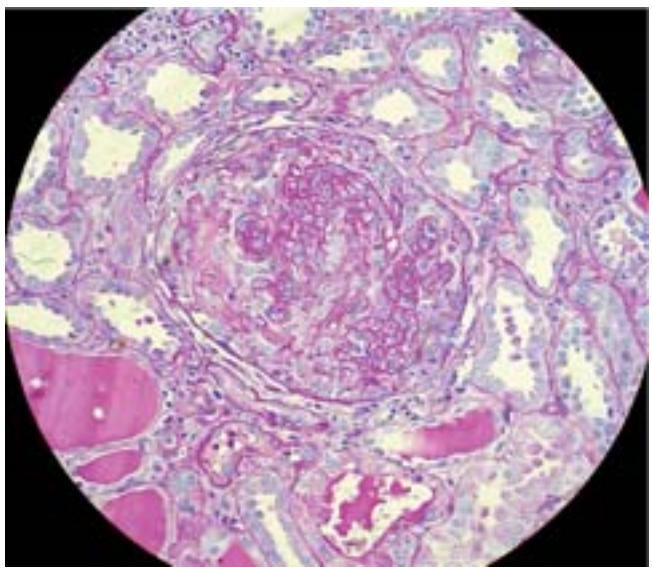


Fig. 139.16. Semiluna o creciente en una glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Aunque se le sigue denominando semiluna o creciente epitelial, los estudios con anticuerpos monoclonales han demostrado que las células epiteliales son un componente menor de la semiluna y están constituidas principalmente por células de origen macrófago. Con frecuencia, también contiene eritrocitos, depósitos de fibrina y leucocitos polimorfonucleares; en ocasiones, está compuesta en su totalidad por células, y en otras contiene además tejido conectivo. La creciente fibrocelular está compuesta casi completamente por tejido fibroso. Finalmente en su proceso evolutivo, la creciente llega a esclerosarse.

Los hallazgos de la inmunofluorescencia son variables de acuerdo con el tipo de glomerulonefritis rápidamente progresiva, que como se señaló con anterioridad, solo constituye un síndrome. Las alteraciones inmunohistoquímicas se abordarán al analizar los 4 tipos principales.

EPIDEMIOLOGÍA

Las GRP pueden verse en niños y adultos y en cualquier lugar del planeta. En un estudio reciente en niños con insuficiencia renal realizado en Suecia y donde se incluyen 118 con insuficiencia renal crónica y 97 con insuficiencia renal terminal, apareció como causa la glomerulonefritis crescéntica en 4 y 3 niños, respectivamente. En otro estudio realizado en España, se halló glomerulonefritis extracapilar en 0,9 % de los niños con síndrome nefrótico, y entre todas las biopsias realizadas se encontró en 1,1 %. En los adultos, entre todas las biopsias realizadas se observó en 5,2 % de los casos y en las glomerulopatías primarias apareció esta lesión en 9,5 %.

Los datos de North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study de 1994, 1995 y 1996, con un total de 8 505 casos con insuficiencia renal, reportan 134 (1,5 %) de glomerulonefritis crescéntica idiopática. En un estudio de 90 niños con insuficiencia renal realizado en Túnez, esta lesión se reporta en 3 casos (3,3 %).

En nuestro medio, se encontró esta forma clínico-histológica en 1 % de los síndromes nefríticos agudos del niño.

En un estudio realizado en Colombia se encontró esta lesión en 8,1 % (31/383) de las biopsias y *Muñoz Arizpe y colaboradores* reportan esta glomerulonefritis en 56 niños en un estudio realizado durante 16 años.

De las GRP la mejor estudiada epidemiológicamente es la enfermedad por anticuerpos antiMBG. En grandes series se ha reportado esta variedad en 1 a 2 % de los pacientes; se reporta en todos los continentes, y parece ser menos frecuente en Asia y el Caribe; puede aparecer en edades extremas y los casos más joven y más viejo encontrados en la amplia revisión de *Turner y colaboradores* tenían 4 y 81 años, respectivamente. Con posterioridad, se ha encontrado el reporte de un niño de 2,5 años que parece ser el más joven publicado hasta la fecha. El pico de incidencia se observa en la tercera década de la vida. La relación por sexo señalada por *Turner y colaboradores* es de predominio masculino con una relación algo menor de 2:1.

Se han reportado casos de enfermedad antiMBG después de litotricia y obstrucción ureteral, sugiriendo que el antígeno liberado por un riñón dañado mecánicamente puede iniciar la enfermedad en individuos susceptibles.

CLASIFICACIÓN

La mayoría de las GRP o extracapilares son de causa desconocida. Puede aparecer de «novo» o complicando enfermedades glomerulares específicas. La clasificación se basa en los datos aportados por la determinación en suero de parámetros inmunológicos, y los brindados por la inmunofluorescencia directa. Los datos inmunológicos más importantes son los anticuerpos antiMBG y los anticuerpos contra ciertos antígenos del citoplasma de los neutrófilos (ANCA). Se describen 4 tipos que tienen rasgos comunes, con mecanismos patogénicos diferentes y algunas características clínicas propias. En el cuadro 139.9 se presentan las variantes que describe *Rivera.*

Cuadro 139.9. Clasificación de las glomerulopatías extracapilares o rápidamente progresivas.

Tipo I: Por anticuerpos antiMBG.
Tipo II: Por depósitos de complejos inmunes.
Tipo III: Con ausencia de depósitos inmunes: paucinmunes.
Tipo IV: Asociada a anticuerpos antiMBG y ANCA.
Otras

Glomerulonefritis rápidamente progresiva tipo I

Goodpasture fue el primero en describir la combinación de hemorragia pulmonar y glomerulonefritis.

Actualmente se sabe que este complejo síndrome puede producirse por diferentes causas y el término síndrome de Goodpasture se restringe a una entidad fisiopatológica específica, que, por lo general, se presenta en hombres jóvenes y en la que se encuentran anticuerpos antiMBG circulantes. Estos anticuerpos también reaccionan con su antígeno similar en pulmón produciendo una alveolitis con hemorragia pulmonar. Por lo general, la hemorragia precede a las manifestaciones clínicas de enfermedad renal, aunque algunos pacientes solo tienen afectación nefrológica. Por tal motivo, se ha sugerido que debe haber alguna alteración pulmonar concurrente que permita que los anticuerpos puedan pasar al alveolo, y se citan la influenza, la inhalación de

hidrocarburos y los fumadores crónicos, como predisponentes.

La característica nefrológica clínica es una insuficiencia renal aguda progresiva con sedimento urinario de un síndrome nefrítico agudo. La proteinuria, por lo general, es ligera y casi siempre falta el edema. La microscopia óptica muestra una glomerulonefritis proliferativa necrotizante con formación de semilunas en más del 50 % de los glomérulos. En la inmunofluorescencia se observan depósitos lineales de IgG y C_3 en la MBG. Hallazgos similares pueden verse en los alveolos afectados.

Esta forma de glomerulonefritis rápidamente progresiva constituye solo el 6 % de los casos de este síndrome y, por lo general, se presenta en adultos. Es muy infrecuente en el niño.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva tipo II

Esta forma de glomerulonefritis rápidamente progresiva, mediada por inmunocomplejos en la mayoría de los casos está asociada a enfermedades sistémicas como lupus eritematoso sistémico, púrpura anafilactoide, endocarditis bacteriana subaguda o derivación ventriculoatrial infectada y crioglobulinemia mixta. También puede sobreañadirse a ciertas glomerulopatías primarias. En ocasiones, no hay ninguna causa subyacente conocida y se le considera idiopática. Sus manifestaciones clínicas son similares a las del tipo I.

La microscopia óptica también muestra una imagen similar a la anterior. La inmunofluorescencia directa demuestra depósitos granulares de inmunoglobulinas y complemento en el mesangio y otras áreas del ovillo glomerular y el microscopio electrónico detecta áreas electrodensas que indican la presencia de inmunocomplejos.

El tipo II constituye aproximadamente el 20 % de todas las glomerulonefritis rápidamente progresivas. Es la forma más frecuente en el niño.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva tipo III

Esta forma, también llamada pauciinmune, sin depósitos de material inmune en el glomérulo, por lo general tiene anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA), indicando que forma parte de una vasculitis.

La microscopia óptica muestra zonas de necrosis segmentaria; la inmunofluorescencia directa es negativa y el estudio con microscopia electrónica es inespecífico, sin depósitos electrodensos.

Esta forma constituye el 70 % de las glomerulonefritis rápidamente progresivas y predomina en adultos y ancianos del sexo masculino.

Aquellos casos con ANCA dirigidos contra proteinasa-3 por lo general tienen granulomatosis de Wegener y los que tienen anticuerpos antimieloperoxidasa lo más probable es que tengan una poliangeitis microscópica.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva tipo IV

También conocida como forma mixta (tipo I y tipo III) es la menos frecuente de todas. Solo se reporta en aproximadamente 4 % de los casos y predomina en edades avanzadas y sexo femenino.

ETIOPATOGENIA

Como se señaló anteriormente los mecanismos inmunopatogénicos son diferentes en los 4 tipos de glomerulonefritis rápidamente progresiva, por lo que se revisarán brevemente. Todos los tipos de lesión que desencadena la formación de semilunas se deben a la rotura de la pared capilar que permite el paso de fibrinógeno y de monocitos al espacio de Bowman. Según *Rivera* la secuencia patogénica aproximada es la siguiente:

- Depósitos de anticuerpos, complejos inmunes y de complemento que lesionan la pared capilar.
- Paso de fibrinógeno y fibronectina al espacio urinario.
- Atracción de monocitos circulantes.
- Proliferación de células epiteliales de la cápsula de Bowman.
- Aumento de la síntesis de proteínas matriciales con formación de semilunas.
- Evolución hacia la fibrosis, por aumento de la síntesis de colágeno e infiltración de fibroblastos.

Las diferencias son las siguientes:

En el tipo I, la patogenia está mediada por anticuerpos antiMBG.

El tipo II, por lo general se asocia a enfermedades sistémicas.

El tipo III, corresponde a una vasculitis con ANCA circulante en 75 a 90 % de los casos.

En el tipo IV, hay doble mecanismo, con anticuerpos antiMBG y ANCA. Los ANCA lesionan las células endoteliales, generando antígenos que estimulan la producción de anticuepos antiMBG.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Por lo general se presenta como un síndrome nefrítico agudo que evoluciona con insuficiencia renal progresiva o con un síndrome nefrótico con retención de azoados.

Al revisar 3 importantes series de GNRP en el niño, los síntomas y signos más frecuentes son: proteinuria moderada o severa en 88 %, hematuria macroscópica en 82 %, hipertensión arterial en 74 %, hipocomplementemia en 71 %, edema en 47 % y oliguria en 18 % de los casos.

Alteraciones de laboratorio: Las alteraciones de laboratorio se pueden dividir en generales del síndrome y específicas de cada tipo de glomerulopatía.

Generales: Proteinuria ligera, moderada o severa, hematuria macroscópica o microscópica con hematíes dismórficos y cilindros granulosos y eritrocitarios. El ultrasonido puede mostrar riñones hiperecogénicos con pobre delimitación corticomedular, pero de tamaño normal.

La creatinina se corresponderá con el grado de insuficiencia renal.

Específicas: En el tipo I se detectarán anticuerpos antiMBG; en el tipo II puede haber hipocomplementemia e inmunocomplejos circulanntes; en las restantes habrá normocomplementemia. En el tipo III se demostrará ANCA en 30 a 90 % de los casos y anticuerpos antiMBG en 30 %, aproximadamente. En el tipo IV se encontrará ANCA en un alto porcentaje de pacientes.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece mediante la biopsia renal que demuestra más del 50 % de glomérulos con crecientes epiteliales en un paciente con insuficiencia renal aguda. Para diferenciar los distintos tipos es necesario recurrir a pruebas específicas de laboratorio.

TRATAMIENTO

Se han utilizado muchos tratamientos y sus resultados son muy discutidos. Debido a la rareza de estas glomerulonefritis no hay estudios controlados con tratamiento y sin él. En sentido general el tratamiento puede ser:

Esteroides:

Metilprednisolona: 30 mg/kg/día sin pasar de 1 g diario durante 3 días consecutivos, seguidos por prednisona: 60 mg/m^2/día durante 4 semanas y después ir reduciendo la dosis. En el tipo II (vasculitis), se recomienda una dosis más baja de metilprednisolona (7 mg/kg/día).

Ciclofosfamida: Se pueden utilizar 2 formas de administración:

– Por vía oral, 2 mg/kg/día durante 6 a 8 meses. Después de 6 meses se puede sustituir por azatioprina.
– Pulsos intravenosos de 0,75 a 1 g/m^2, sin pasar de l g cada 28 a 30 días, por lo menos durante 6 meses. Actualmente es la forma más recomendada y utilizada.

En los casos tipo I se asocia la plasmaféresis en sesiones diarias o en días alternos.

En cualquiera de los casos, si al cabo de 2 semanas con este tratamiento intensivo no se obtiene mejoría de la función renal debe valorarse el tratamiento sustitutivo con diálisis, ya que continuar la inmunosupresión tiene más riesgos que beneficios.

No debe realizarse trasplante renal con anticuerpos antiMBG positivos, mientras que la presencia de ANCA no está bien definida, pero la positividad no parece incrementar el riesgo de recurrencia.

GLOMERULOPATÍAS SECUNDARIAS

Nefropatía de Schönlein-Henoch

La púrpura de Schönlein-Henoch o púrpura anafilactoide es una vasculitis sistémica por hipersensibilidad, que se caracteriza por el depósito de complejos inmunes con predominio de IgA en las paredes de los vasos de pequeño calibre. Es considerada la vasculitis más frecuente en la edad pediátrica, afecta preferentemente a niños entre 3 y 15 años con una mayor incidencia a los 5 años y en los varones. La enfermedad tiene un curso recurrente en alrededor del 40 % de los casos.

La púrpura es la manifestación clínica más frecuente junto con las artralgias y el dolor abdominal de tipo cólico. La afectación renal aparece en el 20 al 100 % de los casos, según los diferentes autores y condiciona el pronóstico a largo plazo de la enfermedad. La evolución de la nefropatía suele ser satisfactoria durante la infancia, aunque un pequeño porcentaje de niños, entre 5 y 7 % pueden desarrollar una insuficiencia renal crónica terminal.

La causa es desconocida. La alergia o la sensibilidad a fármacos podrían desempeñar algún papel en algunos casos. En ocasiones, la enfermedad se presenta después de una infección de las vías respiratorias superiores a veces por estreptococos.

PATOGENIA

La patogenia de la púrpura de Schönlein-Henoch no ha sido aún totalmente dilucidada, pero varios indicios sugieren que es mediada por complejos inmunes circulantes que se depositan en diversos órganos, además que estos complejos inmunes poseen IgA; estos indicios son el aumento de la IgA circulante en los 3 primeros meses de la enfermedad, los depósitos de IgA y C_3 en los vasos de la piel afectada y sana adyacente y el aumento de los linfocitos portadores de IgA. La alteración del mecanismo regulador de la síntesis de IgA como respuesta a la estimulación de los distintos antígenos durante la fase aguda de la enfermedad, facilita la formación de los complejos inmunes de tipo IgA, cuyo depósito en los capilares glomerulares y en el mesangio contribuye al desarrollo de la nefropatía. Por otra parte, los pacientes con nefritis clínica evidente presentan complejos adicionales que contienen IgG.

La patogenia más aceptada de la nefropatía de Schönlein-Henoch está basada en la presencia de

depósitos de inmunocomplejos en cuya formación han sido involucrados un gran número de antígenos. Se recogen antecedentes de infecciones previas, la mayoría de origen estreptocócico hasta en 80 % de los pacientes. Otros antígenos señalados en la literatura como desencadenantes son medicamentos (penicilina, tetraciclinas, sulfamidas, aspirinas o tiazidas), alimentos (huevos, leche, trigo, pescado), vacunaciones (varicela, influenza), picaduras de insectos y otros. Existe una asociación entre el antígeno HLA BW 35 y la púrpura de Shönlein Henoch.

La activación del complemento por la vía alternativa parece tener un papel fundamental en la patogenia de esta enfermedad, como pone de manifiesto la presencia al nivel glomerular de C_3 y properdina en ausencia de C1q y C_4. A pesar de ello, los niveles de complemento sérico son normales. La secuencia patogénica de la nefropatía de Schönlein-Henoch es similar a la de la nefropatía IgA o enfermedad de Berger. En este sentido sería interesante señalar que existen evidencias que la enfermedad de Berger es una forma monosintomática de la púrpura de Schönlein-Henoch, apoyan esta consideración que ambas son más comunes en los varones, en especial niños y adolescentes. La IgA se encuentra no solo en el mesangio, sino también en la piel; ambas pueden recurrir en los riñones trasplantados y los niveles de IgA son elevados en ambas entidades.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La lesión que caracteriza la púrpura de Schönlein-Henoch es la presencia de una vasculitis leucocitoclástica difusa aguda de pequeños vasos, compuesta por polimorfonucleares y mononucleares, a veces existen eosinófilos y cantidades variables de hematíes. Estas lesiones se encuentran en la piel, intestino y riñón, aunque pueden verse en otros órganos. Los hallazgos en la biopsia cutánea, tanto de piel afecta como de piel sana de estos pacientes, demuestran la presencia de IgA en las paredes de los pequeños vasos sanguíneos, usualmente acompañada de complemento C_3.

En el riñón, la afectación es muy variable en cuanto a extensión y severidad, e indistinguible de los hallazgos observados en la nefropatía IgA. Al microscopio óptico pueden observarse 2 tipos de lesiones: proliferación mesangial y formación de semilunas epiteliales (Cuadro 139.10). El hallazgo descrito con mayor frecuencia es la presencia de una mínima proliferación mesangial, de distribución focal y segmentaria (Fig. 139.17). En los estudios inmunohistoquímicos se demuestra la presencia de depósitos mesangiales de IgA que adoptan un patrón granular habitualmente difuso, en ocasiones asociado a C_3 o IgG. Al microscopio electrónico depósitos electrodensos homogéneos o granulares.

Cuadro 139.10. Clasificación anatomopatológica de la nefropatía de Schönlein-Henoch

I	Lesiones glomerulares mínimas.
II	Proliferación mesangial pura.
IIIa	Proliferación mesangial focal con menos del 50 % de semilunas.
IIIb	Proliferación mesangial difusa con menos del 50 % de semilunas.
IVa	Proliferación mesangial focal con 50 al 75 % de semilunas.
IVb	Proliferación mesangial difusa con 50 al 75 % de semilunas.
Va	Proliferación mesangial focal con más del 75 % de semilunas.
Vb	Proliferación mesangial difusa con más del 75 % de semilunas.
VI	Lesión seudomembranoproliferativa.

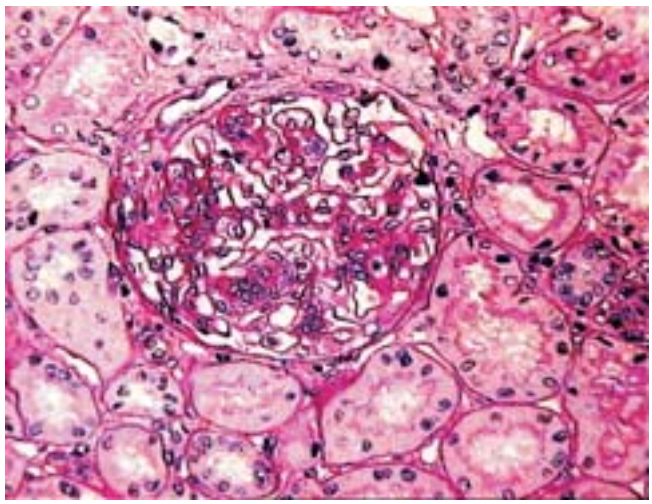


Fig. 139.17. Nefropatía en el curso de una púrpura de Shönlein Henoch. Proliferación mesangial ligera con lesión segmentaria de esclerosis y creciente celular focal (tipo IIa) PAS x 40. Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Pediátrico Centro Habana. Cortesía doctora María del Carmen Benítez.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El rash cutáneo es inicialmente morbiliforme, pero rápidamente se transforma en purpúrico. Los sitios más afectados son las piernas, en particular alrededor de los tobillos y las rodillas, las nalgas y los codos. La artritis es leve y afecta sobre todo a los tobillos, las manos y los pies con escasos signos flogísticos. En ocasiones, se observa un edema facial y aumento del peso corporal, incluso en ausencia de proteinuria, acompañado a veces de una disminución de la albúmina plasmática, se ha postulado que pudiera estar en relación con pérdida intestinal de albúmina. Los síntomas gastrointestinales pueden dominar el cuadro clínico, con severos dolores abdominales, a veces íleo y profusa diarrea sanguinolenta. La

invaginación intestinal es un riesgo constante y a veces es necesaria la laparotomía para excluir esta posibilidad. Ocasionalmente, se observa hemoptisis debido a una vasculitis que afecta los pulmones. Pueden presentarse convulsiones que pudieran estar relacionadas con el edema, la hipertensión, la nefritis o por lesiones provocadas por este cuadro en el cerebro.

El porcentaje de pacientes con manifestaciones clínicas renales se sitúa alrededor del 30 %.

La expresión clínica es muy variable, ya que puede manifestarse en forma de alteraciones mínimas en el sedimento urinario o comenzar como una glomerulonefritis rápidamente progresiva. Las anomalías urinarias pueden ser transitorias, la manifestación más común de la nefritis es la hematuria aislada, pero también puede encontrarse proteinuria. Solo de forma excepcional la hematuria es el primer síntoma de la enfermedad, en cuyo caso es indistinguible de la nefropatía IgA. La nefropatía se manifiesta desde el punto de vista clínico de diferente formas, que van desde una hematuria y/o proteinuria aislada, hematuria microscópica, síndrome nefrítico, síndrome nefrótico, como un síndrome nefrítico-nefrótico o como un síndrome rápidamente progresivo (Cuadro 139.11). La forma más grave de presentación clínica es la asociación de un síndrome nefrótico con componente nefrítico o el síndrome rápidamente progresivo.

Cuadro 139.11. Formas clínicas de la nefropatía de Schönlein-Henoch

- Hematuria microscópica (transitoria o persistente).
- Hematuria macroscópica (inicial o recurrente).
- Proteinuria y/o hematuria persistente.
- Síndrome nefrítico.
- Síndrome nefrótico.
- Síndrome nefrótico-nefrítico.
- Síndrome rápidamente progresivo.

Hallazgos de laboratorio. En la enfermedad, los estudios de la coagulación son normales y a pesar de la vasculitis diseminada no se observa trombocitopenia. En el 50 % de los pacientes puede encontrarse elevación de la IgA en el suero y a menudo, una concentración elevada de IgM, la IgG permanece dentro de límites normales. Las concentraciones del complemento C_3 son generalmente normales.

Las alteraciones del sedimento urinario ya han sido señaladas, puede observarse hematuria aislada o hematuria más proteinuria, con cilindros hemáticos y granulares o sin ellos. La proteinuria puede ser de rango nefrótico acompañándose de las alteraciones bioquímicas del síndrome nefrótico, puede existir elevación de las cifras de azoados en dependencia de la afectación de la función renal, así como alteraciones del medio interno.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es eminentemente clínico y se realiza sobre la base de la morfología y localización de las manifestaciones cutáneas, de las manifestaciones articulares, gastrointestinales y renales ya descritas. Es necesario realizar estudio del sedimento urinario sistemáticos durante los 3 primeros meses de la enfermedad en busca de hematuria y/o proteinuria. La biopsia renal no está indicada de entrada, debiendo reservarse para aquellos casos con expresión clínica de un síndrome nefrótico o de sospecharse una forma rápidamente progresiva de la enfermedad con deterioro brusco de la función renal.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad varía según las series y está directamente relacionado con el grado de afectación renal. La hematuria y la proteinuria generalmente desaparecen en el transcurso de los 3 primeros meses, aunque en el 10 al 20 % de los casos pueden perdurar hasta 2 años. La forma de presentación de la enfermedad también nos puede orientar en el pronóstico, así los pacientes con microhematuria como único dato de afectación renal no suelen presentar secuela a los 10 años de evolución. Solo un pequeño porcentaje de los que presentan hematuria macroscópica y proteinuria desarrollan daño renal permanente. Los niños que se expresan clínicamente con un síndrome nefrítico agudo asociado o no a un componente nefrótico tienen peor pronóstico, ya que más de la mitad desarrollan una insuficiencia renal crónica en los 10 años siguientes. Es aconsejable seguir estos pacientes desde el punto de vista renal hasta completar al menos 5 años.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento específico. El tratamiento sintomático solo está indicado para la artritis, la erupción, el edema, la fiebre y el malestar. Los antiinflamatorios no esteroideos alivian a menudo estos trastornos que evolucionan hacia la curación espontánea.

La hemorragia intestinal, la obstrucción, la invaginación o la perforación quizás se puedan prevenir con el uso precoz de esteroides, el tratamiento con prednisona en dosis de 1 a 2 mg/kg/24h se asocia frecuentemente con un alivio espectacular, también es efectivo para atenuar el dolor articular. En el caso de la nefropatía, los esteroides no están justificados de forma sistemática. Sin embargo, el tratamiento de las formas agresivas con bolos de metilprednisolona parece que consigue frenar el avance de la lesión renal al tiempo que logra una mejoría clínica. El protocolo utilizado por nosotros consiste en 3 a 6 pulsos de metilprednisolona a razón de 15 mg/kg, los 3 primeros diarios y los restantes en días alternos, conjuntamente se comienza la prednisona por vía

oral a la dosis de 1 mg/kg/día por 4 semanas, a días alternos durante las siguientes 4 semanas y posteriormente ir disminuyendo progresivamente, esto asociado a azatioprina o ciclofosfamida, obteniéndose resultados favorables en la mayoría de los casos tratados. Se han ensayado tratamientos con anticoagulantes, agentes antiplaquetarios, plasmaféresis, ciclosporina A, sin demostrarse resultados favorables en la evolución de la enfermedad.

Los pacientes que llegan a la insuficiencia renal crónica terminal son tributarios de trasplante renal siendo la tasa de recidiva de la enfermedad muy variable.

Nefropatía por depósitos de IgA

La nefropatía por IgA es una entidad crónica con un curso progresivo o no, se caracteriza clínicamente por episodios de hematuria recurrente e identificada por encontrarse depósitos de IgA en el mesangio de los glomérulos. La presencia de estos depósitos fue demostrada en 1968 por *Berger e Hinglais* mediante la técnica de inmunofluorescencia en las biopsias renales de pacientes adultos con esta nefropatía, por lo cual se designa también esta con el nombre de enfermedad de Berger. Es necesario destacar que en esta entidad existen anomalías en el sistema de IgA, que tiene similitud con el que existe en la púrpura de Shönlein–Henoch, así como alteraciones histológicas e inmunohistoquímicas y patogenias similares, de hecho algunos autores plantean que se trata de diferentes formas de la misma enfermedad. Se ha demostrado que pacientes que comienzan con una púrpura de Shönlein–Henoch, a pesar de ser una enfermedad sistémica inmunológica con trastornos que producen vasculitis en los vasos cutáneos, mucosa del aparato digestivo, además de afectar las articulaciones, pueden evolucionar con una forma monosintomática renal similar al de la nefropatía por IgA idiopática, mientras que algunos pacientes con nefropatía por IgA idiopática pueden desarrollar, con el tiempo, un cuadro sistémico como el de la púrpura de Shönlein-Henoch. .

Definición: Se trata de una glomerulonefritis crónica, algunas veces progresiva, que se caracteriza por el depósito de IgA en el mesangio glomerular con morfología granular.

Con frecuencia suele haber depósito de otras inmunoglobulinas y de complemento, pero de menor intensidad; por tanto, el diagnóstico se basa en los datos de inmunofluorescencia directa, ya que los cambios en el microscopio óptico son muy variados.

La nefropatía IgA idiopática también llamada enfermedad de Berger, por haber sido este patólogo francés, junto a *Hinglais,* quienes la descubrieron en 1968 mediante la técnica de inmunofluorescencia en biopsias renales de pacientes adultos, no se asocia a enfermedad sistémica y solo hay afectación renal.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios sobre esta nefropatía son múltiples, sobre todo en adultos. Se considera la glomerulonefritis primaria más frecuente en casi todo el mundo, pero con algunas diferencias geográficas. En Japón, Australia y ciertos países es más frecuente que en Europa y Estados Unidos, con frecuencia que oscila entre 30 y 70 % de las biopsias renales. Las campañas de detección de enfermedades renales y la indicación de biopsia renal explican en buena medida estas diferencias epidemiológicas, por ejemplo en España es la segunda causa de enfermedad renal en niños biopsiados, precedida solamente por las variantes de síndrome nefrótico idiopático.

La enfermedad es 2 veces más frecuente en el sexo masculino que en el femenino, la edad de presentación oscila entre los 7 y 13 años de edad, siendo excepcional en niños menores de 3 años de edad. Se han descrito casos de mesangiopatía por IgA en hermanos.

En relación con la raza, en investigaciones realizadas por *Wyatt y colaboradores* en Memphis, Tennessee, encontraron lesiones histológicas severas en las biopsias renales de pacientes negros con nefropatías por IgA al inicio de la enfermedad.

Cuando la nefropatía por IgA fue descrita por primera vez se pensó que era una glomerulonefritis benigna, sin embargo, su seguimiento y evolución a largo plazo han demostrado que muchos pacientes pueden desarrollar insuficiencia renal crónica.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante la biopsia renal. Solo mediante la inmunofluorescencia se puede demostrar la especificidad de los depósitos de IgA en el mesangio con menos cantidad de IgG e IgM. En casos típicos, los depósitos de IgA están limitados al mesangio en todos los glomérulos, pero en casos más severos los depósitos pueden extenderse sobre la membrana basal glomerular. Estos depósitos sobre la membrana basal también están asociados con proteinuria y el desarrollo de enfermedad renal crónica. Por lo general, C_3 está depositado en una distribución similar a la IgA, los depósitos de properdina sugieren que el complemento es activado por la vía alterna.

En el estudio de la microscopia óptica, la lesión más común (8 más del 50 % de los casos) consiste en proliferación de células mesangiales con expansión de la matriz mesangial. Estas lesiones suelen adoptar una distribución focal (algunos glomérulos) y segmentaria (una parte del ovillo glomerular). Los cambios tubuloinsterticiales consisten en atrofia tubular, fibrosis insterticial e infiltración por células mononucleadas. Al nivel vascular hay hialinosis arteriolar, en ocasiones precediendo a la hipertensión arterial sistémica y esclerosis de la pared vascular.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Grado I:	Cambios glomerulares mínimos. Glomérulos normales o cambios mínimos.
Grado II:	Glomerulonefritis proliferativa mesangial. Proliferación mesangial <50 %.
Grado III:	Glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria. Proliferación mesangial, afectación tubulointersticial ligera.
Grado IV:	Glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa. Proliferación mesangial 100 %, semilunas >50 %, afectación tubuloinsterticial y vascular.
Grado V:	Glomerulonefritis esclerosante difusa Esclerosis glomerular segmentaría, semilunas > 50 %, afectación tubuloinsterticial y vascular.

PATOGENIA

A pesar de los numerosos trabajos de investigación realizados desde su descripción, no se ha llegado a esclarecer del todo la patogenia de la nefropatía IgA idiopática. Probablemente el depósito mesangial de IgA es el resultado final de diferentes enfermedades que afectan a la biología de la IgA. Por tanto, deben existir varios mecanismos patogénicos que impiden elaborar una teoría global.

La IgA está distribuida en el organismo en 2 compartimentos: secretor y sistémico. La IgA secretora es la inmunoglobulina más importante de las secreciones externas en el aparato respiratorio y digestivo y se sintetiza en las células plasmáticas de la submucosa. Es mayoritariamente polimérica, con predominio de la subclase IgA 2. Los monómeros están unidos por una proteína denominada cadena J (joint chain). El componente secretor se sintetiza por las células epiteliales y se une a la IgA en el proceso de secreción al espacio luminar. Por el contrario, la IgA sérica se sintetiza por los plasmocitos de la médula ósea, es monomérica en su mayor parte y más del 90 % de la subclase IgA 1. No contiene cadena J ni componente secretor.

En la nefropatía por IgA idiopática hay varios hechos que apoyan la participación de complejos inmunes circulantes: morfología granular de los depósitos, aparición de material electrodenso en el microscopio electrónico, similitud con la púrpura de Shönlein–Henoch, recidiva en los injertos renales y a veces se observan depósitos de IgA en los capilares de la piel.

En la mayoría de los pacientes, la IgA circula en forma polimérica, formando parte de inmunocomplejos con predominio de la subclase IgA 1. Estos complejos inmunes están presentes en casi todos los pacientes en algún momento de la evolución y guardan relación con la hematuria. No está del todo claro que el depósito aislado de la IgA sea el responsable de las manifestaciones clínicas y de la progresión de la enfermedad. También se han detectado complejos inmunes circulantes del tipo de la IgG.

La IgA depositada en el ovillo glomerular es casi en su totalidad de la subclase IgA 1 de cadena lambda, en forma de polímero y de carácter policlonal. Se han descrito alteraciones de la regulación de la respuesta inmune de tipo IgA en las amígdalas. Entre los anfígenos que intervienen en el aparato respiratorio se ha descrito la participación de varios virus y de *Haemophilus*. De los antígenos que participan en el aparato digestivo destacan la gliadina, la soya y la albúmina bovina.

No obstante, existen datos en contra del origen mucoso de la IgA circulante a favor de su origen en la médula ósea. De hecho, la mayor parte de la IgA circulante y depositada es IgA 1 y no hay componente secretor en el mesangio glomerular. Además, el aumento de linfocitos de sangre periférica secretores de IgA, la recidiva en los injertos renales y la existencia de la IgA como factor reumatoide, respaldan esta posibilidad. Finalmente, los de la médula ósea tienen mayor síntesis de IgA.

Entre otros factores que determinan el depósito de IgA están el tamaño y la carga de los complejos inmunes, ya que los de tamaño intermedio o de carga negativa se depositan con más facilidad. Por otro lado, la unión entre los complejos de IgA 1 fibronectina confiere unas propiedades bioquímicas que facilitan la adhesión y el depósito glomerular.

Son muchos los mediadores implicados en la proliferación y esclerosis mesangial que no son específicos de la nefropatía IgA idiopática, pero claramente determinan su evolución. Entre estos existen los que forman una red: Interleuquinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral (TNF), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento trasformante (TGP-B). Entre las hormonas se destacan la endotelina y la angiotensina II. Finalmente, los radicales libres y los derivados del ácido araquidónico, junto a ciertos autacoides como el factor activador de plaquetas (PAF) "Factor plaquetario-4" y el tromboxano (TXB2) tienen un papel en la progresión de las lesiones glomerulares. Los macrófagos, las células mesangiales y las células CD4+ sintetizan muchos de estos factores de crecimiento que actúan de forma autocrina provocando a su vez proliferación mesangial. Los motivos que ponen en marcha la síntesis de estos mediadores no se conocen con detalles, pero se ha demostrado que los agregados de IgA e IgG in vitro son capaces de estimular la síntesis de

interleuquina-6 y TNF, moléculas clave para la expansión mesangial.

La fibrosis intersticial asociada en mayor o menor grado a las lesiones glomerulares, es un factor de mal pronóstico y un marcador de la esclerosis glomerular.

Recientemente se ha descubierto que la presencia de polimorfismo del tipo de deleción en el gen de la enzima de conversión de la angiotensina I (genotipo DD) es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de insuficiencia renal progresiva y esclerosis renal. El mecanismo quizás radique en un aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina.

Como ocurre con otras situaciones, la nefropatía IgA idiopática es una enfermedad multifactorial, resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales. Aunque en la mayoría de los pacientes la historia de nefropatía familiar es negativa, algunos han descrito la presencia más o menos larvada de nefropatía por IgA (NigAi) en varios miembros de una familia. Se han implicado muchos genes, la mayoría relacionados con la respuesta inmune. Entre ellos se destacan genes ligados al complemento, al sistema HLA y a las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (Fig 139.18).

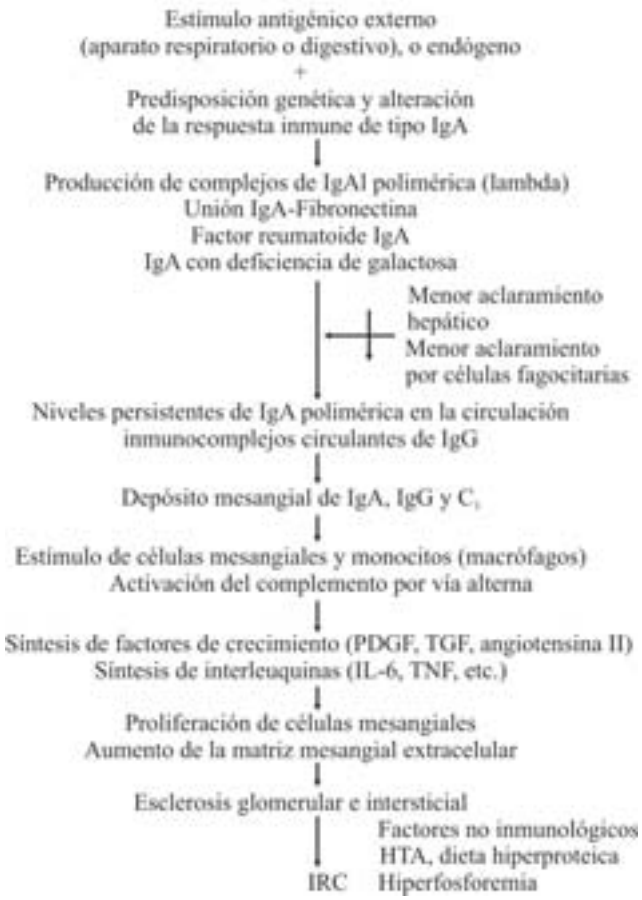


Fig 139.18. Esquema de la patogenia de la nefropatía por IgA

CLASIFICACIÓN

Como antes se había mencionado, la enfermedad por depósitos de IgA puede afectar un solo órgano, que cuando es el riñón constituye la nefropatía por IgA o puede afectar otros órganos o sistemas constituyendo el síndrome por depósitos de IgA y de acuerdo con esto se clasifican en:

Primaria

NP IgA (Enfermedad de Berger)

Secundarias

- Enfermedades sistemáticas:
  – Púrpura Schonlein-Henoch.
  – Enfermedad celíaca.
  – Dermatitis herpetiforme.
  – Enfermedad de Crohn.
  – Espondilitis anquilopoyética.
  – Síndrome de Sicca.
- Infecciones:
  – Lepra.
  – Toxoplasmosis.
  – VIH.
- Neoplasias:
  – Gammapatía monoclonal IgA.
  – Carcinoma secretor de mucina.
  – Carcinoma de pulmón, laringe, faringe, páncreas.
  – Micosis fungoides.
  – Síndrome de Sezary.
- Otros :
  – Hepatopatía crónica.
  – Shunt portosistémico.
  – Inmunotrombocitopenia.
  – Epiescleritis.
  – Hemosiderosis pulmonar.
  – Mastitis recurrente.
  – Enfermedad de Berger.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La característica fundamental de la enfermedad es la hematuria recurrente. Entre 75 y 85 % de los casos son llevados a consulta por presentar hematuria macroscópica después de algunos días de una infección faríngea. Este hecho hace confundirla a menudo con glomerulonefritis posestreptocócica. Particularmente en países donde la prevalencia de la infección estreptocócica es alta.

En 25 % de los casos se encuentra hematuria microscópica al efectuar examen de orina a un niño que es presentado sin diagnóstico bien establecido o al realizar examen de orina antes de alguna intervención quirúrgica.

La proteinuria rara vez se presenta al inicio de la enfermedad, aunque en ocasiones, puede presentarse un paciente con síndrome nefrótico (10 %). Ante esta situación caben 2 posibilidades: la primera, que se trate de un síndrome nefrótico puro, sin hipertensión ni deterioro de la función renal, con sustrato morfológico de riñón ópticamente normal; posiblemente es una variante de síndrome nefrótico por cambios mínimos. La segunda, que el síndrome nefrótico se asocie con insuficiencia renal crónica e hipertensión arterial, expresión de un daño glomerular y síndrome nefrótico secundario. En otros pacientes, la enfermedad comienza con una insuficiencia renal aguda. Esta situación puede deberse a una proliferación extracapilar en más del 50 % de los glomérulos como ocurre en la glomerulonefritis rápidamente progresiva.

En la mayoría de los casos, los episodios de hematuria recurrente son precedidos por un cuadro febril y por infección viral respiratoria alta y se repiten con intervalos de semanas a meses, lo que provoca angustia en el niño y en los padres, que el médico debe considerar de manera prioritaria. La duración del episodio hematúrico es breve, rara vez más de una semana. Puede haber dolor abdominal o dolor lumbar.

En ocasiones, puede ocurrir proteinuria intermitente, la cual por último, se transforma en persistente y en dicho caso se asocia hipertensión arterial e inician la evolución hacia insuficiencia renal.

En un considerable número de pacientes, la enfermedad remite después de varios años de recaída cada vez más espaciadas; la curación sería definida por la desaparición de los depósitos mesangiales. No es fácil de demostrar, ya que sería necesario realizar biopsia renal en niños clínicamente sanos.

Algunos pacientes con nefropatía por IgA idiopática pueden desarrollar al cabo de cierto tiempo, un cuadro sistémico de púrpura de Shönlein–Henoch. Estas 2 entidades, tienen las mismas alteraciones histológicas e inmunohistoquímicas, con patogenia similar, de tal manera que son diferentes formas de la misma enfermedad y al contrario, algunos pacientes que comienzan con una púrpura Shonlein-Henoch evolucionan con un cuadro monosintomático renal similar al de la nefropatía IgA idiopática.

Datos de laboratorio: La hematuria está siempre presente en el análisis de orina en los episodios agudos de la enfermedad y en el período asintomático podemos observar eritrocituria. Los hematíes son dismórficos y a veces hay cilindros hemáticos; el grado de proteinuria es variable, en el rango normal hasta proteinuria nefrótica. Algunos estudios han demostrado que la proteinuria persistente es el mejor indicador de laboratorio de enfermedad seria, que progresa a insuficiencia renal crónica. La magnitud de la proteinuria tiene relación con la presencia y grado de esclerosis glomerular, formación de crecientes, cambios intersticiales en la biopsia y con los depósitos de IgA adyacentes en la membrana basal glomerular y en el mensangio. El C_3 sérico es normal en la nefropatía IgA idiopática, diferenciando esta de la glomerulonefritis aguda posinfecciosa y de la glomerulonefritis membranoproliferativa.

Típicamente, la función renal es normal al inicio de la enfermedad, pero el 25 % de los niños tienen disminuida ligeramente la fracción de filtración glomerular. También pueden aparecer factor reumatoide de tipo IgA así como ANCA de tipo IgA con especialidad frente a mieloperoxidasa.

Los niveles séricos de IgA están elevados de forma mantenida en 40 al 50 % de los pacientes. Este aumento de IgA no es específico, puesto que puede aparecer en otras glomerulopatías.

La ecografía en las fases iniciales es normal o puede demostrar riñones hiperecogénicos. En fases evolutivas, los riñones disminuyen simétricamente de tamaño. Esto ayuda al diagnóstico diferencial con otras enfermedades que originan hematuria, como quistes, tumores y litiasis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe sospecharse ante los cuadros más típicos (alteraciones del sedimento urinario, hematurias aisladas o recidivantes) con estudios urológicos normales (ecografía renal, urografía, uretrocistrografia miccional y cistoscopia), ausencia de infección del tracto urinario, calciuria normal, pruebas de coagulación normales. La elevación de la IgA sérica y la normocomplementemia son sugestivos de nefropatía por IgA.

En los casos de hematuria color pardo como refresco de cola o té negro, hay que hacer el diagnóstico diferencial con la glomerulonefritis posinfecciosa. En esta aparece un síndrome nefrítico con hipocomplementemia e intervalo silente entre la infección respiratoria o la infección faríngea y la lesión glomerular de 2 a 3 semanas, lo cual no es típico de la nefropatía por IgA. En ocasiones, la enfermedad de Alport y la enfermedad de membrana basal fina tienen un curso clínico similar, pero el estudio clínico detallado y la biopsia renal con inmunofluorescencia y microscopia electrónica ayudan a diferenciar estas afecciones. No obstante, se ha descrito un grupo de pacientes, que de forma simultánea, tienen nefropatía IgA y membrana basal fina, con clínica de microhematuria y antecedentes familiares de nefropatía.

En el microscopio óptico se observan características similares a las encontradas en la nefropatía lúpica, la glomerulonefritis por depósitos de C_3, nefropatía por IgM y algunas formas de glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Nuevamente la inmunofluorescencia es clave para diferenciarlas. La biopsia cutánea con depósito dérmico de IgA no es suficiente para diagnosticar una nefropatía por IgA, puesto que puede aparecer en otras nefropatías glomerulares.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Los informes sobre la evolución de esta enfermedad son contradictorios. En tanto las curvas actuariales de supervivencia muestran 90 % a los 10 años en la serie de *Kincaid-Smith*, en la de *Droz* se observa una mortalidad constante del 25 % por año. Las series pediátricas indican en general un pronóstico más favorable.

Por el momento, podemos separar el grupo de pacientes que presumiblemente va a tener una mala evolución, el sexo masculino, los individuos de la raza negra, la existencia de proteinuria persistente mayor de 1 g/m^2/día, la existencia de hipertensión arterial, la creatinina sérica superior a 1,5 mg %, las lesiones histológicas tipos IV, V, según clasificación de la OMS, el polimorfismo del gen de la enzima de conversión de la angiotensina.

TRATAMIENTO

La evolución del tratamiento de la nefropatía IgA plantea numerosos problemas:

- Desconocimiento de la causa.
- Participación de diversos mecanismos patogénicos no del todo conocidos.
- Cursos clínicos silentes y prolongados.

En la práctica, el primer paso es conocer de cada paciente los factores de riesgo para la insuficiencia renal, enumerados anteriormente. Es conveniente informar acerca de la cronicidad de la nefropatía y la necesidad de realizar revisiones periódicas de por vida, al menos una vez cada 6 meses. Según las situaciones clínicas el tratamiento que se debe seguir es el siguiente:

Primero: cuando existe hipertensión y la función renal es normal (aclaramiento de creatinina superior a 75 ml/min/1,73 m^2 sc), la proteinuria es inferior a 1 g/m^2 sc/día y la histología se corresponde con los grados I, según la clasificación de la OMS, no se ofrece tratamiento alguno, salvo antibióticos en los episodios infecciosos intercurrentes. En los episodios de hematuria macroscópica es conveniente guardar reposo relativo y aumentar la ingestión de líquidos.

Segundo: si la función renal es normal o está ligeramente deteriorada (aclaramiento de creatinina entre 50 y 75 ml/min/1,73 m^2 sc), la proteinuria es superior a 1 g/m^2 sc/día, aparece hipertensión arterial y la histología se corresponde con los grados II, III, IV según la clasificación de la OMS, el tratamiento es el siguiente:

– Esteroides: 60 mg/m^2/día durante 4 semanas, continuar con 40 mg/ m^2/48h, después ir disminuyendo la dosis por un período de 2 años.
– Inhibidores de la enzima convertasa de la angiotensina II, incluso en ausencia de hipertensión arterial como protector de la función renal ante la presencia de un factor de progresión de la lesión renal (proteinuria).
– Ácidos grasos poliinsaturados Omega–3 por vía oral a dosis de 12 g diarios.
– Dieta pobre en antígenos.

Tercero: en los casos de forma rápidamente progresiva con lesión histológica grado IV según clasificación de la OMS tratar con esteroides y ciclofosfamida según los esquemas establecidos.

Cuarto: en los casos de síndrome nefrótico puro sin insuficiencia renal, con sustrato de cambios glomerulares mínimos grado I según clasificación de la OMS, se debe programar tratamiento con esteroides e inmunosupresores de forma similar al empleado en el síndrome nefrótico idiopático con lesión mínima.

Quinto: en los pacientes con lesiones histológicas irreversibles y que cursan con deterioro mayor o menor de la función renal con lesión histológica grado V, según clasificación de la OMS, hay que emplear las medidas generales del tratamiento de insuficiencia renal crónica.

Lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, de causa desconocida, que afecta múltiples órganos de diferentes sistemas y que se caracteriza por la presencia de una gran variedad de autoanticuerpos que participan en el daño hístico mediado inmunitariamente. Se inicia en la infancia en el 20 % de los casos. La pubertad es la edad de presentación más frecuente, aunque puede observarse antes de los 10 años y excepcionalmente durante los 2 primeros años de vida. Las niñas se afectan preferentemente (5:1), aunque menos que en la edad adulta, en la que la relación es de 9:1. En algunos países se ha estimado que en el grupo por debajo de los 15 años la incidencia es de 0,6/100 000/año. En un estudio realizado en el Hospital Pediátrico de Centro Habana por nuestro grupo, el mayor número de casos estuvo comprendido entre las edades de 12 y 17 años para 51,72 %; el sexo más afectado es el femenino. Su evolución es imprevisible; puede ser progresiva y con desenlace mortal si no se trata, pero puede remitir espontáneamente o mantenerse subclínica durante muchos años.

Muchas observaciones apoyan la hipótesis de que está alterada la reactividad inmunitaria, quizás determinada genéticamente. Existe una mayor prevalencia en algunas series de pacientes con marcadores HLA-B8, HLA DW3/DR3 y HLA DW2/DR2. Las investigaciones realizadas en los últimos 30 años han permitido identificar un amplio abanico de aberraciones inmunológicas, sobre las cuales subyace la enfermedad lúpica y sus complicaciones. Cuatro características inmunopatológicas principales caracterizan al LES humano:

- Anticuerpos antiDNA e inmunocomplejos circulantes responsables del daño renal.
- Linfocitos B hiperactivos productores de Ac. antiDNA.
- Linfocitos T- cooperadores que modulan de forma anómala a los linfocitos B.
- Concentraciones anormalmente elevadas de nucleosomas.

El diagnóstico del LES está basado en una combinación de test de anticuerpos, manifestaciones clínicas y estudios de laboratorios de los sistemas orgánicos afectados.

Suelen existir Ac. antinucleares, aunque no son diagnósticos del LES, los Ac. antiDNA bicatenarios son prácticamente diagnósticos, pero solo aparecen en pacientes con enfermedad grave y activa, también pueden ser útiles la hipergammaglobulinemia, una prueba de Coombs positiva y niveles bajos de complemento. La biopsia renal o cutánea puede confirmar el diagnóstico.

Las recomendaciones en el manejo de los síntomas agudos del lupus dependen de la severidad y sistemas orgánicos involucrados. Generalmente estos síntomas son controlados con altas dosis de drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINES). El pronóstico va a depender de la afectación de órganos principales; las causas principales de muerte son, entre otras: la nefritis, las complicaciones del SNC y las infecciones. La afectación renal en el LES puede estar presente hasta en el 90 % de los casos.

DIAGNÓSTICO

En la infancia, el LES se inicia de forma aguda, a diferencia del comienzo insidioso observado en la edad adulta. Las manifestaciones renales pueden estar presentes en el diagnóstico en el 75 % de los casos, no es habitual que constituyan el motivo de la consulta inicial. Los primeros síntomas del LES consisten en manifestaciones inespecíficas como fiebre, astenia y malestar general, en ocasiones acompañadas de pérdida de peso. Para el diagnóstico del LES la Academia Americana de Reumatología estableció 11 criterios (Cuadro 139.12). La presencia de 4 criterios de forma simultánea o durante cualquier período de observación establece el diagnóstico de LES con una sensibilidad del 96 % y una especificidad del 96 al 99 %. Como los pacientes no siempre cumplen estos criterios inicialmente, cabe hablar de LES probable, incompleto, latente o incipiente. Es importante señalar que los criterios anteriormente señalados fueron seleccionados sobre la base de su alta sensibilidad y especificidad (Cuadro 139.13).

Cuadro 139. 12. Criterios diagnósticos del lupus eritematoso sistémico pautados por la Academia Americana de Reumatología (ARA), modificados en 1982.

- Eritema malar. Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares y con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.
- Eritema discoide. Placas eritematosas elevadas con descamación queratósica y taponamiento folicular: se pueden presentar cicatrices atróficas en las lesiones antiguas.
- Fotosensibilidad. Erupción de la piel que resulta de una reacción exagerada a la luz solar, se obtiene por antecedentes que proporciona el paciente o mediante el examen físico.
- Úlceras orales. Ulceraciones nasofaríngeas u oral, normalmente indolora y detectada mediante examen médico.
- Artritis. Artritis no erosiva que afecte a 2 ó más articulaciones periféricas, caracterizadas por dolor a la palpación, derrame o hinchazón.
- Poliserositis. Pleuritis. Antecedentes convincentes de dolor pleurítico o frote escuchado por el médico o evidencia de derrame pleural, o bien pericarditis. Documentada mediante ECG o frote, o bien por evidencia de derrame pericárdico.
- Afectación renal. Proteinuria persistente mayor de 0,5 g/día o cilindros celulares que pueden ser eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
- Afectación neurológica. Convulsiones. En ausencia de un medicamento causal o de alteraciones metabólicas conocidas; ej. uremia, cetoacidosis o desequilibrio hidroelectrolítico o bien psicosis. En ausencia de medicamentos, que puedan precipitarla o alteraciones metabólicas conocidas; ej. uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico.
- Afectación hematológica. Anemia hemolítica con reticulocitosis o leucopenia menor de 4 x 10^9/L en 2 o más ocasiones, o linfopenia menor de 1,5 x 10^9/L en 2 o más ocasiones, o trombocitopenia menor de 100 x 10^9/L en ausencia de un fármaco causal.
- Alteración inmunológica. Anticuerpos antiDNA nativo o antígeno nuclear Sm. Anticuerpos antifosfolípidos con anticardiolipinas IgG o IgM, lupus anticoagulante positivo, pruebas positivas para la sífilis.
- Anticuerpos antinucleares. Titulo anormal de anticuerpos antinucleares mediante inmunofluorescencia o prueba equivalente en el curso de la enfermedad y en ausencia de fármacos que tienen asociación conocida con el síndrome de lupus inducido por fármacos.

Cuadro 139.13. Sensibilidad y especificidad de los criterios para el diagnóstico de LES (1982)

Criterios (1982)	Sensibilidad LES 177 pacientes (%)	Especificidad Controles 162 pacientes (%)
Erupción malar	57	96
Erupción discoide	18	99
Fotosensibilidad	43	96
Úlceras orales	27	96
Artritis	86	37
Serositis	56	86
Afección renal	51	94
Afección neurológica	20	98
Afección hematológica	59	89
Afección inmunitaria	85	93
Anticuerpos antinucleares	99	49

Es importante hacer notar que 2 elementos que aparecieron originalmente en los criterios desarrollados en 1971, la alopecia y el fenómeno de Raynaud, se eliminaron en esta última clasificación (1982). Por otro lado se consideró crucial agregar en esta clasificación revisada las pruebas para detección de anticuerpos antinucleares (ANA) por su gran sensibilidad (99%), y las de anticuerpos antiDNA y antiSm por su mayor especificidad (92 y 95%, respectivamente).

Exámenes complementarios hematológicos. El diagnóstico se realiza tras la sospecha clínica y el hallazgo de una respuesta inflamatoria aguda o crónica en las pruebas de laboratorio. El hemograma muestra una anemia normocítica normocrómica. La leucopenia es frecuente y la trombopenia, poco habitual. También puede haber alteraciones de la hemostasis por la presencia de anticoagulante lúpico.

Exámenes complementarios inmunológicos. Los ANA, muy sensibles pero poco específicos, están presentes en más del 90% de los casos. Otros anticuerpos frente a otras partículas del núcleo como Ro/SSA, La/SSB, Sm, RNP son más específicos del LES aunque tampoco diagnósticos, su determinación es más costosa y su realización no está indicada de forma rutinaria. Los anticuerpos antifosfolípidos, entre ellos el llamado anticoagulante lúpico, están presentes en el 38-87% de los niños con LES. La disminución de las fracciones del complemento sobre todo del C_4 y CI_q, es habitual y guarda buena correlación con otros parámetros de actividad de la enfermedad.

Nefritis lúpica

Alrededor del 50 % de los casos de LES desarrollan alteraciones renales. Estas a su vez son de características variadas y se conocen como nefropatía lúpica (NL). La enfermedad renal es la mayor causa de morbimortalidad en los sujetos con LES. Las descripciones de la NL fueron comunicadas inicialmente por *Keith y Rowntree* en 1922. Sin embargo, fue en 1931 cuando *Baehr* realizó los primeros estudios de importancia sobre el daño renal secundario a esta enfermedad.

ETIOPATOGENIA

La nefropatía lúpica se desarrolla a partir de la producción de complejos inmunitarios antígenos anticuerpos y de la adhesión de factores del complemento como resultado de un aumento de anticuerpos contra nucleoproteínas, citoplasma, constituyentes de la membrana basal celular, mitocondrias, cardiolipinas, DNA, fosfolípidos, etc. La gran mayoría de los pacientes con NL desarrollan hipocomplementemia persistente, principalmente de los componentes C_3 y C_4, lo que indica activación del sistema del complemento por las vías clásica y alterna.

Es posible que factores genéticos también influyan en la incidencia de la enfermedad, como la presencia del gen HLA-DRW2. Los individuos con ese gen muestran un riesgo 3 veces mayor de desarrollar nefropatía lúpica, así como los que tienen HLA B7 y B8. Los pacientes con LES muestran un defecto en la regulación inmunitaria que se atribuye a disfunción de los linfocitos T cooperadores, disminución de los linfocitos T supresores o desarrollo de actividad autónoma de los linfocitos B con aumento en la producción de anticuerpos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de las manifestaciones sistémicas del LE, la NL presenta signos y síntomas característicos de la afección renal. Las alteraciones clínicas más frecuentes de la NL son:

- Repercusiones sistémicas propias del lupus.
- Trastornos de la función renal.
- Alteraciones hidroelectrolíticas secundarias a la insuficiencia renal.
- Hallazgos en el examen general de orina.

La NL puede presentarse clínicamente como un síndrome nefrítico, nefrótico, o combinación de ambos, así como en forma de insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, o tubulopatía única o múltiple (glucosuria, acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi, etc.). La hipertensión arterial es frecuente y esta puede ser reninodependiente o volumen dependiente. La presentación clínica inicial es muy variable, pero predomina el síndrome nefrótico. Con frecuencia, también se añaden hipertensión arterial y hematuria. En ocasiones, la presentación inicial es insuficiencia renal aguda. La insuficiencia renal crónica se presenta con mayor frecuencia

entre los 5 y 10 años de evolución de la NL. Es interesante mencionar que en la mayoría de los sujetos que desarrollan IRC desaparecen o se apagan las manifestaciones sistémicas de lupus. El sedimento urinario muestra imagen caleidoscópica con presencia de eritrocitos, leucocitos, cilindros hialinos, granulosos, hemáticos y leucocitarios y numerosas células de descamación.

La proteinuria nefrótica es la manifestación más frecuente de la NL, aunque se ha demostrado en algunos casos que la proteinuria puede estar ausente aún con glomerulonefritis activa. *Wolf y colaboradores* señalan que casi nunca existe una relación directa entre las alteraciones de la función renal y la actividad de la enfermedad, incluso la existencia de función renal normal y la ausencia de proteinuria y hematuria no excluyen la presencia de una "nefropatía silente" en pacientes con lupus sistémico.

La presencia de hipocomplementemia, principalmente C_3 y C_4, determina la afección renal de la enfermedad. De hecho puede presentarse hipocomplementemia varias semanas antes de que se afecte el riñón, lo que la vuelve un factor de predicción de la nefropatía lúpica en individuos con LES.

La biopsia renal percutánea realizada en forma temprana es necesaria para determinar el tipo y el grado de la afección renal. Además, resulta útil en algunos casos para determinar el pronóstico a largo plazo y la terapéutica inmediata con esteroides y fármacos inmunosupresores. Existen indicaciones para la biopsia renal; sin embargo, para algunos grupos el diagnóstico confirmado de LES conllevaría la realización de la biopsia renal, dado que no en pocas ocasiones se han encontrado diferentes patrones histológicos en ausencia de manifestaciones renales.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

La afectación renal en el curso de lupus eritematoso sistémico se denomina nefritis lúpica (NL).

La nefritis lúpica puede afectar a todas las estructuras renales, glomérulos, túbulos, vasos e intersticio, aunque el daño básico se refleja fundamentalmente al nivel glomerular.

El estudio de los cilindros de tejido renal, obtenidos mediante la realización de la biopsia renal percutánea ha permitido profundizar en las alteraciones histológicas que se observan a ese nivel y de esta manera establecer su diagnóstico certero.

La biopsia renal está indicada en caso de haberse confirmado el diagnóstico de LES y de esta forma evaluar la participación renal de la enfermedad, la que sería un marcador pronóstico, incluso esta puede realizarse aún sin elementos clínicos y de laboratorio que hagan sospechar la nefritis lúpica, sin embargo, nunca para el diagnóstico de LES.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció una clasificación morfológica que fue modificada por *Churg* en 1982 y remodificada en 1995.

La clasificación de la NL, es de extrema importancia por su valor pronóstico y terapéutico definido, ya que existe un gran espectro de cambios patológicos, que comprenden una amplia gama de alteraciones morfológicas que van desde el glomérulo normal hasta la glomerulonefritis esclerosante avanzada., con variabilidad de patrones morfológicos dependiendo del grado de actividad y de las lesiones potencialmente reversibles con la terapéutica.

Clasificación de la OMS (remodificada en 1995)

- *Clase I* — *Normal*
  - A. Nil (todas las técnicas)
  - B. Normal por M/O, pero depósitos por IF o ME
- *Clase II* — *Cambios mesangiales (Mesangiopática)*
  - A. Expansión mesangial/Hipercelularidad leve
  - B. Hipercelularidad moderada.
- *Clase III* — *Glomesclerosis segmentaria y focal*
  - A. Lesiones activas necrotizantes.
  - B. Lesiones necrotizantes activas y esclerosantes.
  - C. Lesiones esclerosantes.
- *Clase IV* — *Glomerulonefritis difusa*
  - A. Sin lesiones segmentarias.
  - B. Lesiones activas necrotizantes.
  - C. Lesiones necrotizantes activas y escleróticas.
  - D. Lesiones esclerosantes.
- *Clase V* — *Glomerulonefritis membranosa difusa*
  - *A. Pura*
  - B. Asociada con clase II
- *Clase VI* — *Glomerulonefritis esclerosante avanzada*

Correlación clínico/morfológica:

Clase I: se caracteriza por no encontrarse cambios en la microscopia óptica.

Estos pacientes casi nunca presentan evidencia de la nefropatía. El pronóstico en cuanto a la función renal es excelente.

Clase II: las anormalidades están limitadas al mesangio.

En la clase IIA. Se observa expansión mesangial e hipercelularidad leve y en la clase II B. Hipercelularidad moderada.

En la IFD se observan depósitos mesangiales de inmunoglobulinas y complementos y depósitos electrondensos en mesangio y escasos en membranas basales capilares. Las alteraciones tubulares, intersticiales y vasculares son insignificantes.

Los pacientes con esta categoría cursan con hallazgos clínicos leves o moderados, pueden presentar orina normal o proteinuria y hematuria de mínima intensidad. El 40 % no presentan ningún síntoma clínico. En el estudio realizado en el Servicio de Nefrología del Hospital Pediátrico Centro Habana titulado Correlación

Clínico Histológica de la Nefritis Lúpica publicado en la Revista Cubana de Pediatría fue el patrón IIA el más frecuente para 37,93 %, seguido del I para 24,13 %. En general el pronóstico en cuanto a la función renal es bueno.

Clase III: glomeruesclerosis segmentaria y focal. En 1995, la clasificación fue modificada debido a la evolución clínica similar de las biopsias de la clase III con más del 50 % de compromiso glomerular, que ha sido reclasificada como tipo IV junto a la GN proliferaticva difusa. La GN proliferativa focal tipo III y la GN difusa tipo IV se manifiestan con síndrome nefrótico, hipertensión y disminución de la función renal, además de las anormalidades del sedimento urinario. El pronóstico de la clase III es menos favorable que la mesangiopática.

Clase IV: glomerulonefritis proliferativa difusa. Afecta más del 50 % de los glomérulos y en aquellos afectados la lesión es difusa, ocupando más del 50 % de la superficie glomerular, se caracteriza principalmente por 4 patrones básicos: proliferativa mesangial severa, membranoproliferativa, proliferativa endocapilar y con depósitos subendoteliales extensos. Puede acompañarse de lesiones activas segmentarias o no, como, necrosis capilar, trombos hialinos, cuerpos hematoxilínicos, proliferación extracapilar (crecientes) y zonas esclerosadas. En algunas áreas se observan asas capilares engrosadas por depósitos subendoteliales, dando el típico aspecto de "asas de alambre". Los depósitos de inmunocom-plejos son múltiples y se localizan a todos los niveles del glomérulo y extraglomerulares como en túbulos y vasos.

Los pacientes con esta alteración presentan hematuria, proteinuria y cilindruria, con frecuencia acompañada de síndrome nefrótico, hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica. Conlleva un pronóstico más grave que las anteriores (Figs. 137.19, 137.20, 137.21)

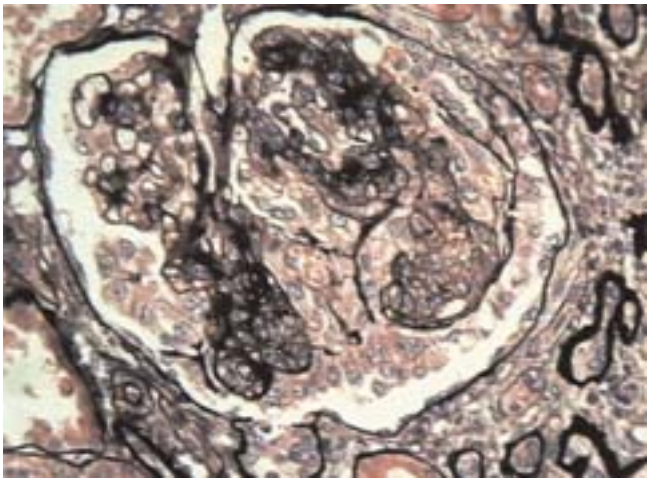


Fig.139.19. Nefritis lúpica IVb. Glomerulonefritis proliferativa difusa con lesiones segmentarias activas necrotizantes. PM x 40.

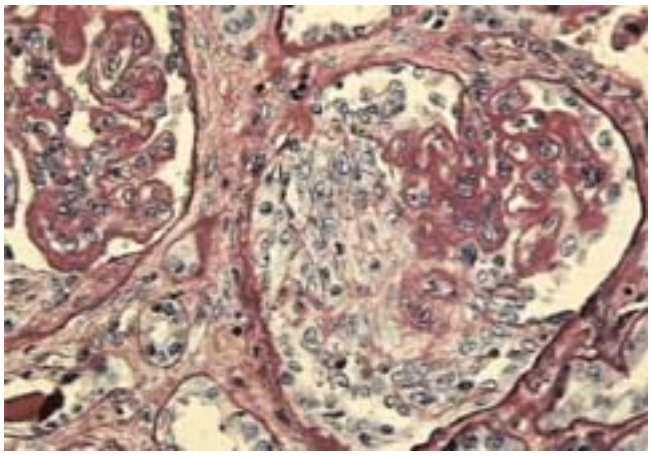


Fig.139.20. Nefritis lúpica: Lesión activa, creciente extracapilar celular. PAS x 40.

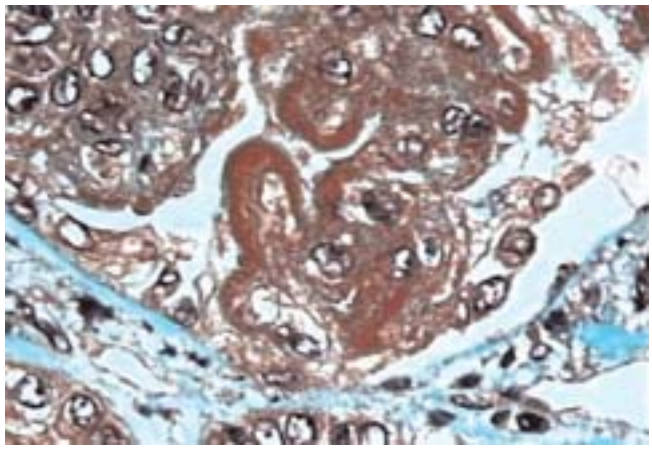


Fig.139.21. Nefritis lúpica: Lesión activa, depósitos subendoteliales (asas de alambre). TM x 40.

Clase V: glomerulonefritis membranosa. Se caracteriza por engrosamiento difuso de las paredes capilares por la presencia de depósitos de localización subepitelial. La membrana basal muestra un patrón característico de salientes (espículas). Los depósitos de inmunocomplejos son abundantes granulares, localizados en las paredes capilares y también en el mesangio.

Se presenta con proteinuria notable, síndrome nefrótico frecuente y una evolución lenta similar a la membranosa idiopática, con remisiones en el 85 % de los casos; es una forma poco común y en algunos pacientes se acompaña de evolución lenta a la insuficiencia renal.

Clase VI: glomerulonefritis esclerosante avanzada, representa el estadio final de la afección renal en la NL, donde histológicamente más del 80 % de los glomérulos se encuentran esclerosados. La esclerosis puede ser focal, segmentaria o difusa. Estas alteraciones se asocian a atrofia tubular y fibrosis intersticial. Clínicamente se presenta con proteinuria, azoemia e insuficiencia renal crónica.

Como se había mencionado anteriormente, las alteraciones también se observan al nivel de los túbulos, con presencia de depósitos en la membrana basal y atrofia tubular; de intersticio, con edema, infiltrado inflamatorio mononuclear y fibrosis y en los vasos, pueden observarse lesiones vasculíticas, trombosis e hiperplasia concéntrica de la media arterioarteriolar.

Es posible que las nuevas clasificaciones como la propuesta por la Sociedad Internacional de Nefrología en el 2003, definan en forma más apropiada y clinicamente util el daño renal. Esta nueva claificacion intenta incorporar el conocimiento de mecanismos fisiopatologicos y asi ofrecer un necesario puente entre los cambios histologicos, las maifestaciones clinicas, el tratamiento recomendable y el pronostico a mediano y largo plazo.

Clasificación del Grupo de Trabajo de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal. Glomerulonefritis lúpica, 2003

Clase I:	Glomerulonefritis mesangial mínima.
Clase II:	Glomerulonefritis mesangioproliferativa.
Clase III:	Glomerulonefritis lúpica focal (<50 % de glomérulos).
Clase IV:	Glomerulonefritis lúpica difusa (>50 % o más de los glomérulos).
Clase V:	Glomerulonefritis membranosa.
Clase VI:	Glomerulonefritis lúpica esclerótica avanzada.

Otra modalidad de clasificación histológica define criterios de actividad y cronicidad:

Criterios e índices de actividad / cronicidad.

La aplicación de los índices de actividad y cronicidad, observados en el estudio histológico de las biopsias renales realizadas a pacientes con nefritis lúpica, fue inicialmente evaluada por *Pirani y colaboradores*, en un estudio retrospectivo, donde correlacionaron, el cuadro morfológico de las lesiones activas y crónicas con su evolución clínica posterior. Numerosos estudios realizados en las últimas décadas, han demostrado la utilidad de estos índices como elementos predictivos de valor pronóstico, evolutivo y de respuesta terapéutica, para determinar un manejo óptimo de los pacientes.

El índice de actividad está dado por aquellas lesiones activas potencialmente reversibles:

Índice de actividad (0 a 24)

- Hipercelularidad glomerular (0-3).
- Exudación leucocitaria (0-3).
- Cariorrexis/necrosis fibrinoide, 2 x (0-3).
- Crecientes celulares, 2 x (0-3),
- Asas de alambre (0-3).
- Inflamación tubulointersticial (0-3).

El índice de cronicidad, consta de aquellas lesiones potencialmente irreversibles:

Índice de cronicidad (0 a 12)

- Lesiones glomerulares:
  – Esclerosis glomerular (0-3).
  – Crecientes fibrosas (0-3).
- Lesiones tubulointersticiales:
  – Atrofia tubular (0-3).
  – Fibrosis intersticial (0-3).

TRATAMIENTO

Nefritis lúpica grados I y II. En principio, estas formas no se suelen diagnosticar por biopsia renal (BR), ya que las alteraciones de la función renal, sedimento y proteinuria son de menor intensidad o incluso pueden no estar presentes y en estos casos no resulta habitual indicar BR, aunque eso depende de los criterios que sigan los diferentes grupos. No obstante, el uso de la prednisona oral pudiera estar indicado si el paciente tiene proteinuria mantenida, sea cual fuese el rango, obteniéndose generalmente buenos resultados

El tratamiento sigue casi exclusivamente los criterios de control de las alteraciones extrarrenales del LES, habitualmente dosis bajas de esteroides o antiinflamatorios no esteroideos. Si HTA, utilizar inhibidores de la enzima convertasa (IECA) y/o calcio antagonista.

Nefritis lúpica grado III. Pacientes con proteinuria masiva o síndrome nefrótico y que presente una reducción del filtrado glomerular.

Como primera opción se puede utilizar prednisona a dosis iniciales de 1 a 2 mg/kg/día en una sola dosis matinal durante 4 a 6 semanas. Tras la mejoría clínica y normalización analítica, reducir progresivamente la dosis hasta una de mantenimiento de 0,25 a 0,30 mg/kg/día al final del 6to. mes. En ocasiones, en dependencia de la actividad de la enfermedad se podría comenzar con bolos de metilprednisolona a 15 mg/kg/día sin pasar de 1 g, disueltos en 100 a 200 ml de dextrosa al 5 % a pasar en 1 ó 2h, durante 3 días seguidos hasta un máximo de 2 ciclos, habitualmente el 2do. ciclo en días alternos. En caso de resistencia a esta terapéutica, se utilizaran bolos de ciclofosfamida o el uso del micofenolato mofetil a la dosis de 20 a 40 mg/kg/día en 2 subdosis.

Nefritis lúpica grado IV. Pacientes con proteinuria masiva o síndrome nefrótico y que presente una reducción del filtrado glomerular.

Parte del éxito terapéutico de estas formas graves de nefritis lúpica radica en la precocidad del diagnóstico para iniciar rápidamente el tratamiento.

Tratamiento con bolos de metilprednisolona a 15 mg/kg/día sin pasar de 1 g, disueltos en 100 a

200 ml de dextrosa al 5 % a pasar en 1 ó 2h, durante 3 días seguidos, hasta un máximo de 2 ciclos, habitualmente el 2do. ciclo en días alternos, seguidos de esteroides por vía oral.

La combinación de prednisona por vía oral de 1 a 2 mg/kg/día en una sola dosis matinal durante 4 a 6 semanas y reducir progresivamente la dosis hasta una de mantenimiento de 0.25 a 0,30 mg/kg/día al final del 6to. mes y ciclofosfamida i.v. intermitente en bolos mensuales hasta completar 6 meses, es la mejor terapéutica para controlar la nefritis lúpica y prevenir la evolución a la insuficiencia renal crónica. La dosis i.v. inicial es de 500 a 750 mg/m^2 el primer mes, aumentando progresivamente la dosis hasta alcanzar 1 g/m^2 al tercer mes, continuando con esta dosis hasta complementar los 6 meses. Dosis máxima de 1 g.

Después pulsos trimestrales durante un año. La 2da. dosis se aumentará siempre que el control de leucocitos al 10mo, día no sea inferior a 2 500/mm^3; en caso de leucopenia la dosis siguiente debe reducirse en 10 %. La ciclofosfamida se diluye en 500 cc de solución salina a pasar en 2 a 4h. Para evitar los vómitos que aparecen con la ciclofosfamida, se debe premedicar con metoclopramida.

Otra opción terapéutica es la utilización de micofenolato mofetil a la dosis recomendada al concluir el 6to. pulso de ciclofosfamida.

Nefritis lúpica grado V. La membranosa pura tiene una evolución favorable con esteroides, si existen lesiones proliferativas, deberá valorarse el tratamiento con citotóxicos para preservar la función renal.

Prednisona por vía oral a 1 a 2 mg/kg/día en una sola dosis matinal durante 4 a 6 semanas y reducir progresivamente la dosis hasta una de mantenimiento de 0,25 a 0,30 mg/kg/día al final del 6to. mes. Si no se observa remisión del síndrome nefrótico, iniciar tratamiento con pulsos de ciclofosfamida i.v. intermitente en bolos mensuales hasta completar 6 meses, es la mejor terapéutica para controlar la nefritis lúpica y prevenir la evolución a la insuficiencia renal crónica.

En aquellos casos con un patrón histológico tipo VB (membranosa + proliferativa difusa) se actuará inicialmente como en la VA, si no hay remisión del síndrome nefrótico, se continuará con prednisona a dosis bajas y azatioprina 2 mg/kg/día durante 6 meses.

Nefritis lúpica grado VI. La intensificación de la terapia inmunosupresora no ofrece mayores beneficios, la conducta debe ir encaminada a tratar las manifestaciones extrarrenales.

En la fase aguda de la enfermedad, el tratamiento de inducción se realiza con altas dosis de corticoides orales, 1 a 2 mg/kg/día durante 8 a 12 semanas, sin pasar de 80 mg/día, si respuesta al tratamiento, comenzar a disminuir la dosis gradualmente hasta llegar a 0,25 a 0,30 mg/kg/día o en pautas alternas, hasta completar 1 año después de la remisión.

Terapias noveles en el LES

Mizoribine (MZR).

Análogos nucleósidos:

Fludarabine/cladribine/mizoribine (inhibidor selectivo de las síntesis de las purinas).

Control de las células B:

AntiCD20 (rituximab)/LJP 934 (abetimus sódico).

Terapias a células T:

AntiCD40 (CD154)/AntiCD 80/86, CD28.

Inmuno-ablación/Trasplante células madres.

Bloqueo de citocinas.

Anticuerpo monoclonal a C5.

Columna inmuno-absorbente a C1q.

Pentoxifilina.

Terapia no inmunosupresoras

Tratamiento de la hipertensión arterial, uso de antiproteinúricos como son los priles, ARAII, tratamiento de las dislipidemias, se ha usado la plasmaféresis en caso del síndrome de anticuerpos antifosfolípido catastrófico y cuando hay afectación del Sistema Nervioso Central y las terapias de reemplazo renal como la diálisis y el trasplante renal.

PRONÓSTICO

La evolución de la enfermedad es caprichosa, si bien, con los tratamientos disponibles en la actualidad, la mortalidad en la fase aguda es mínima. El fracaso renal y las complicaciones infecciosas siguen siendo las principales causas de muerte.

Es fundamental reconocer precozmente a los pacientes con lesiones renales de alto de riesgo para iniciar los tratamientos agresivos que permitan el control de la enfermedad. Se consideran indicadores clínicos de evolución desfavorable la proteinuria masiva, la reducción del filtrado glomerular, el descenso de la fracción C_3 del complemento, la hipertensión arterial, el número de recaídas, la existencia de un mayor número de criterios diagnósticos y la afectación multisistémica inicial. Durante el tratamiento dialítico la actividad de la enfermedad se mantiene, aunque en ocasiones, se consigue cierta mejoría. La supervivencia del injerto en los pacientes trasplantados no difiere de otras causas, y el riesgo de recurrencia de la enfermedad es bajo.

Nefropatía diabética

La diabetes mellitus o diabetes sacarina es un síndrome de homeostasis anormal de la energía causado

por una deficiencia de insulina o de su acción, lo que provoca un metabolismo anormal de hidratos de carbono, proteínas y grasas. Es el trastorno endocrinometabólico más frecuente en la infancia y la adolescencia. El conocimiento actual de la secreción y la acción de la insulina permite comprender en su totalidad las manifestaciones clínicas agudas; consideraciones genéticas y otras consideraciones causales apuntan a mecanismos autoinmunitarios en la génesis de la diabetes de tipo I, y cada vez son más numerosos los autores que opinan que las complicaciones a largo plazo están relacionadas con las alteraciones metabólicas.

La diabetes mellitus no es una entidad única, sino un grupo heterogéneo de trastornos en los que existen distintos patrones genéticos, así como otros mecanismos causales y fisiopatológicos, que dan lugar a una alteración de la tolerancia a la glucosa. El National Diabetes Data Group ha propuesto una clasificación de la diabetes donde identifica 3 formas principales de diabetes y varias formas de intolerancia a los hidratos de carbono: Diabetes mellitus insulinodependiente (DMID, tipo I), diabetes mellitus no insulinodependiente (DMNID, tipo II) y otros tipos.

En este tema, nos referiremos principalmente a la diabetes mellitus tipo I, ya que su comienzo es predominantemente en la edad pediátrica y es la que se relaciona íntimamente con el desarrollo de la nefropatía, aunque puede ocurrir a cualquier edad, por lo que se deben abandonar términos como diabetes juvenil.

La diabetes tipo I está claramente diferenciada en virtud de su asociación a ciertos antígenos de histocompatibilidad (HLA, B8, DR3, BW15 y DR4), por la presencia de anticuerpos circulantes frente a componentes del citoplasma o de la superficie celular de las células de los islotes, de anticuerpos frente a insulina en ausencia de exposición previa a su inyección exógena, de anticuerpos frente a la ácido glutámico descarboxilasa (GAD), la enzima que convierte el ácido glutámico en ácido gamma aminobutírico (GABA), abundante en la inervación del islote pancreático, por la infiltración linfocitaria de los islotes al principio de la enfermedad, y por su coincidencia con otras enfermedades autoinmunitarias.

La diabetes tipo II, conocida antiguamente como diabetes del adulto, no es insulinodependiente y raramente los pacientes presentan cetosis, no obstante, algunos necesitan insulina para corregir una hiperglicemia sintomática, y en algunos casos puede aparecer cetosis en el curso de infecciones graves u otras situaciones de estrés. En la mayoría de los casos, la diabetes comienza después de los 40 años, aunque puede aparecer a cualquier edad, es rara en la infancia y en la adolescencia, donde se puede manifestar por intolerancia anormal a la glucosa, por lo general en niños obesos. La concentración sérica de insulina suele ser normal o moderadamente disminuida. Parece existir una secreción adecuada de insulina, pero también existe resistencia a ella, y en algunos casos, puede representar una diabetes mellitus tipo I de lenta evolución. Este tipo de diabetes no se asocia a antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA), a autoinmunidad, ni a anticuerpos frente a las células de los islotes.

PATOLOGÍA

En el inicio de la diabetes no existen alteraciones morfológicas renales significativas, excepto aumento de tamaño renal y glomerular, 1 ó 2 años más tarde comienzan a ser patentes los cambios relativos al engrosamiento de la membrana basal.

En los pacientes que desarrollan una nefropatía avanzada se describen clásicamente 4 tipos de lesiones glomerulares: glomeruloesclerosis nodular, originariamente descrita por *Kimmesltiel y Wilson*, glomeruloesclerosis difusa, más frecuente y acompañando habitualmente a la forma nodular, gota capsular, excrescencia de material eosinófilo localizado en la vertiente parietal de la cápsula de Bowman, entre la membrana basal y la célula epitelial, y depósitos extracapilares de fibrina o "fibrin-cap".

Junto a estas lesiones glomerulares aparecen afectación vascular, hialinosis de la arteriola aferente y eferente, y lesiones tubulointersticiales, predominando la fibrosis intersticial. Pueden detectarse depósitos de IgG y albúmina.

Una de las complicaciones a largo plazo de la diabetes mellitus insulinodependiente o tipo I es el desarrollo de nefropatía e insuficiencia renal, lo que ocurre en aproximadamente en el 30 al 50 % de los pacientes después de 15 a 20 años de evolución, de manera que es una de las principales causas de insuficiencia renal crónica terminal en los adultos; son candidatos a trasplantes renales o pancreático-renales.

PATOGENIA

Existen múltiples factores que contribuyen al inicio y progresión de la nefropatía diabética, incluyendo una cierta predisposición genética y racial, trastornos del metabolismo glucémico, alteraciones hemodinámicas sistémicas y renales y la acción de algunas citoquinas y factores de crecimiento sobre la membrana basal y el mesangio. Los factores genéticos y raciales invocados se sustentan sobre la base de que el 83 % de los pacientes tienen antecedentes familiares de enfermedades renales. Parece haberse demostrado una asociación entre el genotipo del gen de la enzima convertidora de la angiotensina y la presencia de microalbuminuria (Fig.139.22).

Se ha podido demostrar que la hiperfiltración predice la progresión a la microalbuminuria y la nefropatía clínica y que la hiperfiltración puede disminuirse con un buen control metabólico. Los factores estimuladores del crecimiento y las citoquinas han sido implicados en la hemodinámica renal y vascular, así como en los cambios metabólicos o estructurales. Como resultado final, tiene lugar un incremento de la presión glomerular intracapilar que, con el tiempo, favorece el depósito de las glicoproteínas en la membrana basal y facilita la permeabilidad de la albúmina. A medida que la microalbuminuria aumenta, la membrana basal se engruesa, se depositan proteínas anormales en el mesangio y la función renal comienza a deteriorarse hasta su pérdida total.

Existe una relación entre el grado de control metabólico y la aparición, progresión e intensidad de la retinopatía, la neuropatía y la nefropatía diabética.

El proceso de glucosilación de la hemoglobina eritrocitaria, que es directamente proporcional a la concentración de glucosa en sangre, también implica a otras proteínas séricas y tisulares. Se ha relacionado con el engrosamiento de la membrana basal de los glomérulos. La relación entre el desarrollo o la progresión de una complicación microvascular es lineal con el nivel de hemoglobina.

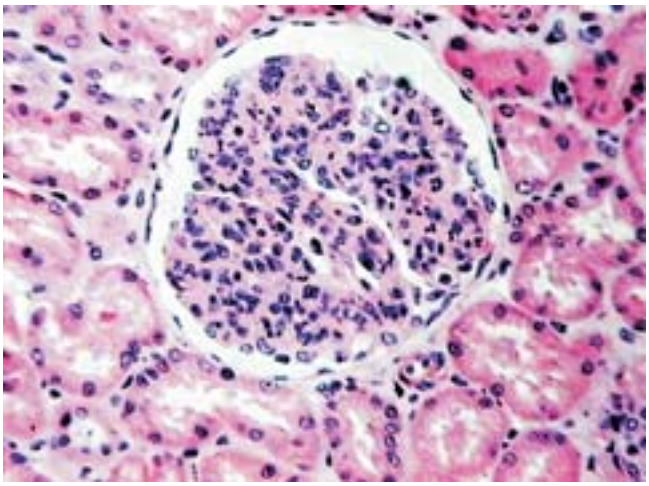


Fig.139.22. Nefropatía diabética, estadios iniciales con ligera expansión del mesangio y engrosamiento difuso de la membrana basal del capilar. Presencia de gotas capsulares. PAS x 40. Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Pediátrico de Centro Habana. Cortesía: doctora María del Carmen Benítez.

Historia natural de la nefropatía diabética

Mongensen y cols. estratificaron la progresión de la nefropatía de la DMID en 5 estadios, que probablemente no son estrictamente extrapolables a la DMNID.

La nefropatía diabética es una enfermedad progresiva que pasa por diferentes estadios evolutivos:

- Estadio I. Se caracteriza por la existencia de hiperfiltración glomerular, se halla íntimamente relacionado con el control metabólico de la enfermedad. Más frecuente en niños que en adultos y se establece con el comienzo de la diabetes, manteniéndose durante los primeros 3 años. El tamaño renal y el filtrado glomerular aumentan prácticamente en todos los pacientes, ya en el momento del diagnóstico, histológicamente se detecta aumento del volumen glomerular y de la superficie de los capilares glomerulares, cambios reversibles con un correcto control de la glucemia mediante el inicio del tratamiento insulínico. En este estadio no existen manifestaciones clínicas renales y la tensión arterial es normal.
- Estadio II. Se trata de un período silente que comprende del 3ro. al 10mo. año desde el inicio de la diabetes. En este estadio se mantiene la hiperfiltración glomerular y desde el punto de vista histológico aparecen lesiones mínimas como la expansión mesangial y el engrosamiento de la membrana basal glomerular. Se constata en alrededor del 20 % de los casos un aumento de tamaño de los riñones, la tensión arterial continúa normal y aparece una microalbuminuria transitoria, con algún esfuerzo físico o proceso febril.
- Estadio III o nefropatía incipiente. Aparece a partir de los 10 años de evolución hasta los 15 años en aproximadamente el 35 % de los pacientes. Desde el punto de vista histológico se constata consolidación del engrosamiento de la membrana basal glomerular y mayor expansión de la matriz mesangial (Fig.139.22). Desde el punto de vista clínico lo más relevante es la microalbuminuria persistente que parece estar relacionada con la pérdida del proteoglicano-heparan sulfato de la membrana basal glomerular, con la pérdida de la carga eléctrica de la membrana basal, permitiendo el paso de albúmina y otras moléculas electronegativas. En esta fase, el filtrado se mantiene normal o elevado y aparece hipertensión arterial en 40 % de los enfermos. Aunque se ha demostrado que cerca del 80 % de los adultos diabéticos que presentan microalbuminuria superior a 50 mg/24h evolucionan hacia la nefropatía clínica, su valor predictivo en el niño y el adolescente diabético no ha sido aún precisado.
- Estadio IV o nefropatía clínica. Aparece después de 15 a 25 años de evolución de la diabetes y tras 5 a

8 años de comprobada la microalbuminuria, pero solo en 1 de cada 3 pacientes. Aparece proteinuria superior a 300 mg/24h o 200 ug/min, que puede llegar a rango nefrótico y establecerse un síndrome nefrótico biológico o clínico. La función renal al principio es normal, pero comienza a deteriorarse a razón de 1 ml/min/mes. La hipertensión se halla presente hasta en 85 % de los pacientes. Como caso poco frecuente en nuestra casuística tuvimos una paciente de 14 años portadora de una diabetes mellitus insulinodependiente de 7 años de evolución con un control metabólico inadecuado, que comenzó con un síndrome nefrótico, hipertensión arterial y función renal normal y que ante esta eventualidad se decidió realizar biopsia renal, esta arrojó que se trataba de una nefropatía diabética; otro aspecto interesante fue que al realizarle el fondo de ojo, no se constataron las alteraciones inherentes a una retinopatía diabética, como era de esperar en el estadio evolutivo de la nefropatía. En la literatura revisada se recoge que la presencia de retinopatía diabética es un hecho universal en los pacientes con nefropatía diabética establecida, a tal punto que se debe descartar la existencia de otras nefropatías no relacionadas con la diabetes. Otro dato que pudiera explicar la evolución inusual en este caso, es que el tiempo de desarrollo de la proteinuria varía, según algunos autores, en función de la edad de inicio de la diabetes, en los pacientes con edad al diagnóstico entre 0 y 9 años, la proteinuria se desarrollaba a los 5 años de evolución, mientras que los diagnosticados entre 15 y 20 años, el 35 % presentan proteinuria tras 25 años de evolución. Otro aspecto que pudo haber contribuido a la rapidez en que se desarrolló la nefropatía fue el control metabólico inadecuado de la diabetes.

- Estadio V. La insuficiencia renal se produce tras 25 a 30 años de evolución. La nefropatía establecida con proteinuria de rango nefrótico, hipertensión arterial y pérdida de la función renal es muy poco frecuente en la infancia y la adolescencia.

Marcadores de riesgo de progresión de la nefropatía

El único marcador capaz de identificar precozmente a los pacientes de alto riesgo para desarrollar una nefropatía diabética es la microalbuminuria, ya que ofrece un valor predictivo que en el adulto puede llegar a ser del 89 %. Se entiende como microalbuminuria la excreción persistente de albúmina por la orina en cantidad superior al rango normal, pero inferior a los valores detectados por los métodos convencionales. Los valores normales de microalbuminuria varían según el método de recogida de la orina (Cuadro 139.14).

La microalbuminuria puede elevarse transitoriamente en relación con un ejercicio físico, hiperglicemia, infección urinaria, hipertensión arterial grave, insuficiencia cardíaca y, en general, en cualquier enfermedad febril aguda. Se necesitan para confirmar la microalbuminuria al menos en 3 ocasiones en un período de 3 a 6 meses. Los pacientes con diabetes tipo I y microalbuminuria persistente presentan una abolición de la caída fisiológica nocturna de la tensión arterial, esta anormalidad circadiana de la tensión arterial puede ser otro marcador de riesgo de progresión de la nefropatía.

Cuadro 139.14. Diagnóstico de la proteinuria en la diabetes mellitus.

Estado	Orina de 24h	Albúmina/ creatinina (cociente)	Orina minutada
Normal	<30 mg/24h	<30 mg/mmol	<20 ug/min
Microalbuminuria	30-300 mg/24h	30-300 mg/mmol	20-200 ug/min
Proteinuria	>300 mg/24h	>300 mg/mmol	>200 ug/min

TRATAMIENTO PREVENTIVO

Para algunos autores desde el punto de vista pediátrico, la prevención de la nefropatía diabética debe iniciarse en los pacientes que están en un estadio III o de nefropatía incipiente, en la que se encuentran del 10 al 20 % de los niños y adolescentes diabéticos. No obstante, desde el momento que hacemos el diagnóstico de la enfermedad estamos haciendo profilaxis de la nefropatía y otras complicaciones con un control metabólico estricto.

Con el objetivo de evitar o retrasar la progresión de la microalbuminuria, se han propuesto las siguientes medidas:

- Control metabólico estricto manteniendo la glucemia normal mediante una correcta insulinoterapia, que puede reducir el riesgo de aparición de la microalbuminuria en los adolescentes diabéticos hasta en 39 % y de albuminuria clínica en 56 %.
- Tratamiento precoz con hipotensores del tipo de los inhibidores de la enzima convertidora en los adolescentes y pacientes jóvenes desde el momento de confirmarse la presencia de microalbuminuria, incluso aunque la tensión arterial sea normal, de esta forma se consigue estabilizar o reducir la microalbuminuria y preservar la función renal. La dosis recomendada del captopril es de 0,5 a 1 mg/kg de peso corporal/día.

Teniendo en cuenta que la microalbuminuria se presenta excepcionalmente en la diabetes de corta evolución

o en edades prepuberales, el screening de los adolescentes diabéticos debe comenzar a partir de los 12 años de edad y tras al menos 5 años de evolución de la enfermedad.

El riñón en la anemia de células falciformes

La anemia de células falciformes, también llamada drepanocitosis o sicklemia, es una enfermedad de la cadena â de la hemoglobina, donde existe una mutación genética en el brazo corto del cromosoma 11; esta hemoglobina anormal, se caracteriza por la sustitución del ácido glutámico por el aminoácido valina en la posición 6 de la cadena beta. La presencia de Hb S, bajo ciertas condiciones fisiológicas de la médula renal, como la disminución de la tensión de oxígeno, el aumento de la concentración de iones hidrógeno y la osmolalidad aumentada, crean el terreno propicio que da lugar a las modificaciones de la forma de los hematíes y al aumento de la viscosidad sanguínea que favorecen la lesión. Los pacientes con anemia falciforme, tanto en su forma homocigótica (SS) como heterocigótica (AS) pueden sufrir lesiones renales, responsables de trastornos funcionales, que en los casos homocigóticos tienen riesgo de evolucionar hacia la insuficiencia renal irreversible. La Hb S se identifica fácilmente por electroforesis, también puede diagnosticarse antes del nacimiento utilizando el ADN de los amniocitos o de las vellosidades placentarias con técnicas que identifican la sustitución del nucleótido â^{6} específico.

Signos clínicos de afectación renal en pacientes con anemia de células falciformes

- Hematuria.
- Necrosis papilar.
- Anormalidades glomerulares.
- Anormalidades de la función de la nefrona distal.
- Hiperuricemia.
- Insuficiencia renal progresiva.

FISIOPATOLOGÍA

La nefropatía en la anemia de células falciformes engloba un amplio espectro de anormalidades renales. La fisiopatología de dicha nefropatía puede ser predecida por el conocimiento de los mecanismos de polimerización de la hemoglobina S y la consiguiente alteración de la morfología del hematíe. El riñón es especialmente sensible a la vasooclusión inducida por la hipoxia, que puede resultar de la forma de los glóbulos rojos y/o de la adhesión de los hematíes a la célula endotelial. La médula renal está compuesta de los túbulos renales y los vasos sanguíneos medulares, los cuales están colectivamente referidos como el sistema de la vasa recta. En los riñones, la circulación arterial es terminal, además, la médula renal es menos vascularizada, por lo que circula solamente el 7 % del flujo sanguíneo renal y, por tanto, susceptible a la isquemia. Por otra parte, el medio hipertónico, la acidosis y la hipoxia de esta zona, son condiciones particulares que favorecen la polimerización de la hemoglobina S y los cambios en la forma del hematíe, estos eventos producen vasooclusión dentro de la vasa recta, estando los vasos sanguíneos medulares muy dilatados y aparecen con un final ciego. Estos cambios son más marcados en los pacientes homocigóticos, pero también pueden ocurrir en los heterocigóticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hematuria. La hematuria es una de las anormalidades renales más común en esta hemoglobinopatía; ocurre no solo en los pacientes con anemia falciforme (homocigotos SS), sino también en individuos portadores del rasgo falciforme (heterocigotos AS). El sangramiento comienza en el riñón izquierdo en el 80 % de los casos, y es bilateral en una pequeña minoría. El mecanismo de las hematurias de los pacientes portadores de la hemoglobina S es variable. En algunos casos, la hematuria es causada por necrosis papilar, una condición que puede ser diagnosticada radiológicamente. Otra causa de hematuria en estos pacientes es el carcinoma de la médula renal, que es raro y muy agresivo. Se han descrito casos de pacientes portadores de hemoglobina SS o SA en los que ha existido otra causa de hemorragia, como por ejemplo: neoplasia de la pelvis renal, tumor maligno primitivo del uréter, etc.

En la mayor parte de los casos, las hematurias macroscópicas en pacientes con anemia falciforme cesan de modo espontáneo o en un tiempo que oscila entre algunos días y 4 semanas, aunque en la mitad de los casos es posible una recidiva.

La única actitud terapéutica lógica ante la hematuria de un paciente con hemoglobina SS o AS es expectante, con un manejo conservador: reposo, mantener alto flujo urinario, alcalinización de la orina y cuando es necesario, transfusión sanguínea. La vasopresina, el ácido epsilón aminocaproico y agentes antifibrinolíticos pueden ser usados en sucesos variables. Sin embargo, deben usarse con precaución, ya que estos predisponen a la formación de coágulo y a la obstrucción del sistema urinario. En casos de hematuria prolongada, la nefrectomía unilateral pudiera ser realizada.

Necrosis papilar. La necrosis papilar está asociada tanto a los pacientes homocigóticos (SS) como a los heterocigóticos (AS). La tendencia de estos individuos para desarrollar necrosis papilar se piensa que puede estar relacionada con la obstrucción de la microvasculatura

en la vasa recta con la resultante isquemia medular e infarto. La necrosis papilar está típicamente asociada con la hematuria. La amputación de la papila renal puede producir obstrucción al flujo urinario y falla renal.

Anormalidades glomerulares

Alteraciones en la estructura y función glomerular se encuentran en el riñón en el curso de la anemia falciforme, determinando en algunos pacientes manifestaciones tempranas de nefropatía. Mientras que la patogénesis exacta de estas anormalidades glomerulares aún permanece sin ser definida, existen un número de factores causales potenciales. Estos incluyen:

- Fagocitosis mesangial del hematíe falciforme.
- Glomerulonefritis por inmunocomplejos debido a liberación de autoantígenos desde los túbulos isquémicos, al nivel del borde en cepillo de las células de túbulo contorneado proximal
- Daño glomerular causado por hiperfiltración.
- Hipertrofia glomerular.

La manifestación clínica más común de daño glomerular en pacientes con anemia falciforme es la proteinuria, que a menudo progresa y puede aparecer un síndrome nefrótico típico, y eventualmente una enfermedad renal terminal. Las lesiones histológicas comprobadas en el curso de los síndromes nefróticos en los pacientes afectos de esta hemoglobinopatía son variables y comprenden desde lesiones glomerulares mínimas hasta glomerulopatías membrano proliferativas. Además, existen lesiones tubulointersticiales y vasculares en el contexto de esta enfermedad (Cuadro 139.15).

La supervivencia en la adultez en pacientes con anemia de células falciformes está marcada por una incrementada incidencia de disfunción multiorgánica. La insuficiencia renal ocurre entre 4 y 18 % de los pacientes, dependiendo en parte del genotipo. Los pacientes con hemoglobina SS desarrollan falla renal en edad más joven que los pacientes con hemoglobina AS.

Otras manifestaciones como hipertensión, proteinuria, anemia severa progresiva y hematuria predicen la falla renal en pacientes SS. Además, una azotemia significativa comienza a aparecer y rápidamente progresa a la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), la supervivencia después de la IRCT es de aproximadamente 4 años.

Anormalidades de la función de la nefrona distal

Hipostenuria. Los pacientes homocigóticos, afectos de anemia de células falciformes, adquieren precozmente un defecto en la concentración de la orina, que aparece en la infancia: la hipostenuria. En los pacientes portadores de hemoglobina AS el defecto de concentración comienza a manifestarse más tarde en la vida.

Cuadro 139.15. Lesiones renales en el curso de la anemia de células falciformes.

Estudio macroscópico
- Pequeños infartos superficiales en la cortical.
- Hemorragia en la submucosa piélica.
- Necrosis papilar.

Microscopia óptica

Glomérulos:
- Dilatación y congestión de las asas capilares por los hematíes falciformes.
- Glomeruloesclerosis focal perihiliar.
- Proliferación mesangial.
- Depósitos férricos en el epitelio glomerular (hemosiderosis).
- Aspecto de nefropatía membranoproliferativa.

Túbulos e intersticio:
- Fibrosis intersticial.
- Necrosis papilar.

Vasos sanguíneos:
- Congestión de la vasa recta por los hematíes falciformes.

Inmunofluorescencia
- Depósitos granulares de IgG y de C_3 en la membrana basal glomerular.
- Depósitos del antígeno epitelial tubular en la membrana basal de las células tubulares.

Microscopia electrónica
- Depósitos electrodensos en el mesangio, membrana basal glomerular y región subendotelial.
- Prolongación del citoplasma de las células mesangiales a lo largo de las paredes capilares.
- Interposición mesangial.

La transfusión de glóbulos rojos puede mejorar este defecto en pacientes homocigóticos por encima de los 15 años de edad. La anemia per se, no es la responsable de la hipostenuria, ya que pacientes con anemia de otras causas responden normalmente a la deprivación de agua. Este defecto en la concentración urinaria se ha notado que se desarrolla en el riñón normal trasplantado, ya que la habilidad para concentrar la orina normalmente depende de la integridad estructural del asa de Henle, en su curso a través del medio hipertónico de la médula renal. La hipostenuria en la anemia falciforme es debido a la pérdida de las nefronas yuxtamedulares, que son necesarias para la concentración urinaria máxima. Sin embargo, bajo condiciones de deprivación de agua y/o pérdida de volumen, aparece más rápida y severa contracción de volumen.

En individuos portadores de Hb AS, la severidad de la hipostenuria es variable y está determinada por el porcentaje de Hb S, que a su vez está relacionado con el genotipo de la α-globulina.

Acidosis tubular renal (distal). En los pacientes con anemia falciforme se ha detectado una deficiencia en la acidificación urinaria, que normalmente en la nefrona distal depende de:

- El mantenimiento de un alto gradiente de voltaje del túbulo hacia la luz. Este es un proceso energía

dependiente, que está comprometido por la isquemia medular.

- La disminución en la excreción de ácidos titulables, amonio e ión hidrógeno han sido descrita en pacientes SS, pero la alteración primaria en el defecto de acidificación es una acidosis tubular distal incompleta.
- La incapacidad de los túbulos colectores para mantener un gradiente de ión hidrógeno.

La severidad de este defecto ha sido relacionada, en parte, con la severidad de la reducción de la capacidad de concentración. No hay acidosis sistémica, y el pH urinario puede descender por debajo de 5,5, por lo que ha sido denominada acidosis tubular distal incompleta.

Los pacientes con anemia falciforme tienen defectos en la excreción de potasio, aunque la respuesta a la aldosterona es normal. La hipercaliemia comienza con la insuficiencia renal progresiva. Además, estos pacientes tienen riesgo de incrementar los niveles de potasio después de la administración de algunas drogas como: los inhibidores de la enzima convertasa (IECA), b-bloqueadores y diuréticos ahorradores de potasio.

Función tubular proximal. Varias anormalidades en la función tubular proximal aparecen en los pacientes con Hb SS, pero no tienen significación patológica. Estas incluyen incremento en la reabsorción de fosfatos y b_2-microglobulina, y aumento en la secreción de ácido úrico y creatinina. Por esta razón, el aclaramiento de creatinina puede sobreestimar el rango de filtración glomerular en estos pacientes.

Hiperuricemia. En estudios realizados en pacientes con anemia por hematíes falciformes se ha constatado hiperuricemia con hiperuricosuria, que se debe a la hiperproducción de ácido úrico secundario al recambio de hematíes, no ocasionando ataques de gota por la elevación del aclaramiento de ácido úrico al nivel renal.

Falla renal aguda. La falla renal aguda se ha descrito como una parte del síndrome de falla multiorgánica (SFMO) en pacientes con anemia falciforme. Este síndrome se manifiesta por una súbita y severa disfunción, de al menos, 2 sistemas de órganos mayores (por ejemplo: pulmón, hígado y riñón) en el contexto de un episodio agudo de dolor en los niños enfermos. La fisiopatología del SFMO no está clara, pero casi siempre es debida a la oclusión de la microvasculatura e isquemia hística, con la subsecuente disfunción del órgano. También se ha relacionado con rabdomiolisis no traumática, un fenómeno que ha sido descrito en pacientes con anemia falciforme sin SFMO.

TRATAMIENTO

La afectación glomerular en pacientes con anemia falciforme frecuentemente evoluciona hacia la insuficiencia renal progresiva, con incremento de la proteinuria, empeoramiento de la anemia y aparición de hipertensión arterial. Mientras que hasta ahora no hay una terapia efectiva para la glomerulopatía en el curso de esta enfermedad, se ha demostrado que la cantidad de proteinuria cae por debajo del 60 % después de un breve curso de tratamiento con inhibidores de la enzima convertasa (IECA). La administración de agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES), produce significativa reducción del aclaramiento de creatinina, del nivel del filtrado glomerular y del flujo sanguíneo renal, pudiendo acelerar el tiempo de progresión a la IRCT, por lo que debiera evitarse su uso en pacientes con anemia falciforme y evidencia de nefropatía. Un tratamiento efectivo de la proteinuria, la hipertensión arterial, así como el control de la ingesta excesiva de proteínas, grasas y sal, y de la propia enfermedad de base, retarda la progresión hacia la IRCT.

El tratamiento con métodos dialíticos puede ser incluido, la hemodiálisis o la diálisis peritoneal, cuando el paciente desarrolla una IRCT, sin embargo, se atribuye la mala evolución a la alta frecuencia de complicaciones preexistentes, como disfunciones cardíacas y pulmonares. Además, muchos de estos pacientes dialítico-dependientes, empeoran la anemia severa, lo que está relacionado, en parte, con la aceleración de la destrucción del glóbulo rojo. Algunos de estos pacientes responden a altas dosis de eritropoyetina, y otros se mantienen dependiente de las transfusiones.

El trasplante renal (TR) en pacientes con anemia falciforme e IRCT se convierte en una alternativa válida diferente a la diálisis crónica. Muchos pacientes con nefropatía han tenido buena evolución después de un trasplante renal funcionante, disminuyendo la frecuencia de las crisis agudas vasooclusivas. No obstante, como complicación, pueden aparecer los episodios de dolor 3 meses después de la cirugía. *Miner y colaboradores* describen la aparición de la nefropatía en la anemia falciforme en el riñón trasplantado 3 y medio años después del injerto.

PREVENCIÓN

La verdadera prevención de la nefropatía en la anemia de células falciformes, y la subsecuente IRCT, así como de todas las otras complicaciones de la enfermedad, dependen, sobre todo, del desarrollo de una rápida cura de estos trastornos genéticos. Hasta ahora la terapia génica es una esperanza, y actualmente, solo es capaz de curar la anemia falciforme, el trasplante de médula ósea de un donante normal, sin embargo, sus riesgos y complicaciones limitan su aplicación en estos enfermos.

Síndrome hemolítico urémico

El síndrome hemolítico urémico (SHU) o microangiopatía trombótica renal fue descrito por primera vez por

Gasser y col. en 1955, como la aparición brusca en una persona previamente sana de una anemia hemolítica microangiopática, asociada con trombocitopenia y a una insuficiencia renal aguda (IRA). En 1958, fue aclarada su anatomía patológica y *Habib* la designó como microangiopatía trombótica. En 1964, en Argentina, *Gianantonio y col.* describieron los aspectos clínicos, su evolución y tratamiento de la fase aguda.

Las teorías patogénicas que se han propuesto para explicar el SHU han sido múltiples y con frecuencia contradictorias entre sí. En los últimos años, sin embargo, se ha avanzado considerablemente en la comprensión de este síndrome y hoy sabemos, por ejemplo, que no todos los SHU son iguales entre sí, y existe una gran heterogenicidad tanto en los hallazgos clínicos, y de laboratorio, como de la lesión hística para ser heterogéneos los distintos mecanismos patogénicos que lo producen.

Karmali y col. comprobaron la relación causal del SHU con infecciones entéricas producidas por cepas de *Escherichia coli* (*E. coli*) productoras de una toxina específica citopática llamada verotoxina, emparentada bioquímica y funcionalmente con la toxina Shiga.

Concepto. El SHU es el resultado de la acción de numerosos factores causales y patogénicos y consiste en la asociación de anemia hemolítica microangiopática con signos y síntomas de agresión multiparenquimatosa, especialmente del tubo digestivo, del riñón y del encéfalo. Además, entre otros signos, presenta coagulación intravascular y trombocitopenia.

EPIDEMIOLOGÍA

Puede aparecer en cualquier parte del mundo y según algunos su frecuencia está aumentando. Existen zonas endémicas como Argentina con alta incidencia debido posiblemente, a la elevada frecuencia de enfermedades diarreicas agudas producidas por toxinas tipo Shiga demostrada mediante serología, neutralización de citotoxinas fecales, cultivo de heces e hibridación del DNA. Existen otras zonas endémicas como África meridional, oeste de Estados Unidos de Norteamérica, Holanda, etc. Dentro de las zonas endémicas, se han notificado verdaderos brotes epidémicos y con relativa frecuencia se describen casos esporádicos.

El SHU es endémico de algunas zonas metropolitanas del oeste de Estados Unidos como California, Oregón y Washington. Sin embargo, aparecen miniepidemias en todo el territorio de Estados Unidos y Canadá. Esto está en relación con que en esas regiones se aísla con mayor frecuencia la *E. coli* $0_{157}H_7$, una enterobacteria que no fermenta el sorbitol y es productora de verocitotoxina o toxinas parecidas a la toxina Shiga. Se asocia fundamentalmente con el consumo de carne mal cocinada (hamburguesa principalmente) y de leche no pasteurizada. Su mecanismo de transmisión se ha demostrado que es de persona a persona.

Puede presentarse en cualquier época del año, aunque la mayoría de los casos ocurre en primavera-verano, y pueden desencadenarse en esta época importantes epidemias.

En general, afecta preferentemente a los lactantes y a los niños menores de 5 años, y es mucho menos frecuente en adultos. No obstante, la edad media de las distintas series publicadas difiere considerablemente de unos países a otros. Así, en África meridional, la edad media es de 8,5 meses; en Argentina de 9,5 meses; en Holanda de 23 meses; en las distintas zonas de Estados Unidos oscila entre 3 y 4,5 años. Se ha descrito una mayor incidencia en el femenino.

CAUSA

Existen varias clasificaciones para su estudio, pero la de *Neil* se considera la más compleja, porque presenta una división causal de la enfermedad en relación con las diferentes formas en que se presenta:

Idiopática.

Debida a:

- Causas infecciosas:
  - Asociada a diarreas (*E. coli* $0_{157}H_7$).
  - Asociada a *Shigella dysenteryae* tipo 1.
  - Asociada a neuraminidasa (*Streptococus pneumoniae*).
  - Asociada a otras infecciones circunstanciales (*Salmonella typhi, Campylobacter fetus jejuni, Yersinia pseudotuberculosis, bacterioides, virus portillo, Cocksackie*, ECHO virus, influenza, Epstein Barr, rotavirus, HVI, microtatobiotos).
- Causas no infecciosas (esporádico):
  - Familiar (herencia autosómica recesiva y formas dominantes).
  - Tumores.
  - Drogas (contraceptivos orales, ciclosporina A, mitomicina C, FK 506, OKT3, metronidazol, penicilina).
  - Embarazo.
  - Enfermedades sistémicas.
  - Trasplantes (médula ósea, riñón).
  - Glomerulonefritis.
  - Formas recurrentes esporádicas autosómica recesiva o dominante.

Se reportan otras causas del SHU como la *Entamoeba histolytica* y algunas vacunas como la DPT, antipoliomielitis, sarampión, rubéola y parotiditis. Sin embargo, una división muy importante es la de SHU típico o D+ porque presenta como antecedente enfermedades diarreicas agudas y el atípico o D- porque no tiene este antecedente.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas prodrómicos en el paciente con SHU típico son de índole digestivo, con diarreas acuosas y por lo común sanguinolentas, que duran un promedio de 3 a 4 días, pero se pueden extender hasta 12 días, las que generalmente se acompañan de intensos cólicos y vómitos profusos, a veces hemorrágicas. Hay fiebre, que rara vez supera los 38°.

Las principales manifestaciones clínicas del SHU incluyen la tríada de trombocitopenia, anemia hemiolítica e insuficiencia renal aguda, secundariamente a una colitis hemorrágica. Aunque menos frecuentemente pueden afectarse el Sistema Nervioso Central, páncreas, esqueleto y miocardio. La biopsia renal muestra lesión microvascular con depósitos de microtrombos junto a células endoteliales glomerulares tumefactas y desprendidas e infiltrado inflamatorio, existiendo estos mismos cambios anatomopatológicos en los otros órganos afectados.

Existen complicaciones a largo plazo, como la no recuperación de la función renal o desarrollo tardío de nefropatía, proteinuria, defectos neurológicos, hipertensión, diabetes mellitus insulinodependiente, insuficiencia pancreática, etc.

PATOGENIA

Numerosos estudios experimentales sugieren que el primer evento en la patogénesis del SHU es la lesión del endotelio vascular, que de modo secundario estimula una serie de sucesos como la adhesión, agregación plaquetaria y el depósito de fibrina a través de distintos mediadores y cuyo resultado final sería la microangiopatía trombótica.

Existen diversos mecanismos de inducción de la lesión del endotelio vascular como:

A partir de los datos iniciales de *Karmali* las investigaciones patogénicas realizadas en muchos países señalan que la *E. coli* (serotipo *E. coli* $0_{157}H_7$) productora de toxina citopática, es causa de la enfermedad. La asociación de *E. coli* productora de verotoxina (VTEC) al SHU es mediada por la producción de una citotoxina similar a la exotoxina que produce la *Shigella dysenteriae* tipo 1, por esa razón, también es llamada toxina tipo Shiga (SLT; del inglés Shiga Like-Toxin).

En 1983, *Karmali* fue el primero en demostrar la función causal de las verotoxinas producidas por la *E. coli* y el SHU. Actualmente se reportan otros serotipos de la bacteria productores de verotoxinas como el 0_{25}:H_{11}, 0_{121}, 0_{145}, $0_{11324\text{-}26}$ y más recientemente la ECEH 0_{111}: (H) y 0_{48}: (H_{21}) en relación con casos clínicos de la entidad.

Estas toxinas inducen lesión directa de las células endoteliales por inhibición de la síntesis proteica, actuando sobre receptores glucolípidos.

La toxina Shiga-like tiene gran afinidad por la circulación renal, lo que explica la mayor afectación de este órgano en el SHU típico asociado a diarreas, debido en parte a que los receptores glucolípidos situados en la membrana de las células endoteliales a los cuales se une la toxina, son mayormente expresados en el riñón, en particular en la corteza renal e incluso se ha planteado que estimula la liberación de factor de necrosis tumoral (TNF) que podría promover el daño vascular renal al aumentar la expresión de estos receptores.

Las toxinas bacterianas pueden además causar daño endotelial indirecto por la activación de neutrófilos, por lo que es considerado el grado de leucocitosis factor pronóstico en el SHU.

Las neuroaminidasas bacterianas y virales generan efectos tóxicos indirectos por la excesiva producción da radicales libres e inducir la lipoperoxidación de la membrana plasmática.

No es bien conocido el papel de los mecanismos inmunológicos en el daño endotelial, se piensa que existe una alteración en la expresión antigénica de las células endoteliales, de forma que en el plasma de los pacientes con SHU se han detectado anticuerpos IgM anticélulas endoteliales por exposición a un antígeno conocido como Ag de Thomsem-Friedenreich, estos anticuerpos causan agregación plaquetaria y daño endotelial.

Tras el daño vascular se suceden una serie de eventos que conducen a la formación de trombos plaquetarios en la microcirculación. El mecanismo por el que se incrementa la agregación plaquetaria se piensa se deba a diferentes causas:

- El factor de von Willembrand (FvW) se une a receptores específicos de las plaquetas, cuando predominan las formas de alto peso molecular (UL-vWF) se promueve la agregación plaquetaria y las de bajo peso molecular se asocia a hemorragias.
- En el SHU las células endoteliales secretan gran cantidad de polímeros, uno de ellos llamado calpaína que actúa alterando el FvW incrementando su unión a las plaquetas a través del receptor IIb-IIIa que se une a fibrinógeno lo cual conduce al aumento de la agregación plaquetaria.
- Se ha demostrado la presencia de factor de agregación plaquetaria (PAF) en el plasma y orina de pacientes con SHU.
- El mayor inhibidor endógeno de agregación plaquetaria es la PGI2. En pacientes con SHU se han detectado bajos niveles de esta, aún no está claro por qué estos niveles se encuentran bajos.
- Se han implicado también en la patogenia del SHU (IL y FNT). Se piensa que ambos son sinérgicos con la acción de la toxina Shiga-like aumentando su unión a los receptores.

En resumen, se puede decir que el agente causal produce lesión del endotelio vascular generando varios eventos que conducen a la agregación plaquetaria y la formación de trombos en la microcirculación (Fig. 139.23).

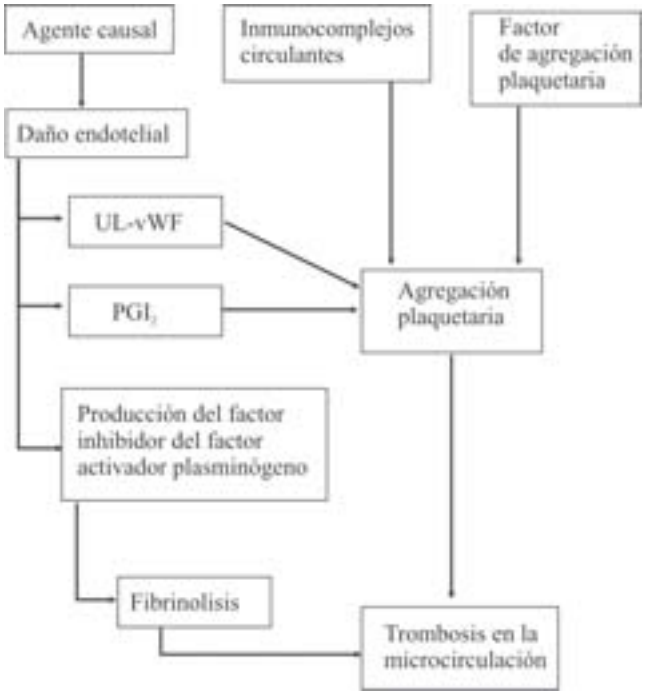


Fig. 139.23. Patogenia del SHU.

Alteraciones fisiopatológicas en el SHU:

- Destrucción y consumo de plaquetas.
- Agregación intrarrenal de plaquetas.
- Falta de factor que estimula la producción de PG12 (prostaclicina) por la vasculatura.
- Insensibilidad de plaquetas a PG12.
- Aumento del tromboxano plaquetario.
- Aumento del factor plasmático plaquetario 4 y de betatromboglobulina.
- Disminución plaquetaria de betatromboglobulina y serotonina.
- Depósito de multímero de factor de von Willebrand en superficies subendoteliales.
- Disminución de fibronectina plasmática.
- Activación de la vía de complemento que evita el ataque de membrana por C5 y C 9.
- Depósito de fibrina en los glomérulos.
- Aumento de productores de desintegración de fibrinas circulantes e inhibición de fibrinolisis glomerular.
- Estrés oxidante para el endotelio vascular, los eritrocitos, o ambos, a consecuencia de valores bajos de dismutasa de superóxido en el eritrocito, o de alfalocoferol en el plasma.
- Deficiencia de antitrombina.

Mecanismo patogénico del SHU-D+

Los eventos desencadenados pueden ser los siguientes:

- La *E. coli* $0_{157}H_7$ productor de verotoxina o la *Shigella dysenteriae* serotipo 1, productora de ST, son ingeridas a través de alimentos contaminados, mal cocinados (carnes, leches no pasteurizada, etc.) colonizan el intestino grueso y se adhieren a las células epiteliales de la mucosa del colon. Al invadir y destruir estas células se produce la diarrea que muchas veces es hemorrágica.
- Las VTS de *E. coli* $0_{157}H_7$ o las ST de *Shigella dysenteriae* serotipo 1 entran a la circulación y se unen a sus receptores específicos Gb3 de las células endoteliales de los capilares glomerulares (y probablemente a estos mismos receptores de otros pequeños vasos de otros órganos de la economía). Las células endoteliales se dañan y se hinchan, por lo que se altera su funcionamiento y disminuye tanto su actividad antitrombótica como fibrinolítica por diversos mecanismos:
  - Debido al daño celular probablemente se libera el UL vWF, el que se une a los receptores específicos situados en las membranas plaquetarias, la formación de microtrombos, la disminución de la luz capilar de los pequeños vasos y la aparición de una trombopenia.
  - El efecto perjudicial de ST y la VTS sobre las células endoteliales renales y de otros órganos puede ser potenciada por otras sustancias como lipopolisacáridos, citoquinas y el factor de necrosis tumoral (FNT) liberado por macrófagos, monocitos y posiblemente por células mesangiales expuestas a endotoxinas. Las proteasas liberadas por los neutrófilos pueden también contribuir al daño de las células endoteliales y explicaría la relación entre la intensidad de la neutrofilia en el D+ SHU y un mal pronóstico. También se ha descrito otra serie de hallazgos en el SHU D+, cuya importancia fisiopatológica no es bien conocida como disminución de la función del PG12 y el TXA2 y favorecer la agregación plaquetaria.

Se ha reportado el incremento en la liberación por las células endoteliales del inhibidor tipo 1 del plasminógeno activador, que inhibe la acción fibrinolítica del plasminógeno activador e impide la lisis de los microtrombos formados.

Finalmente, en algunos pacientes se ha demostrado una excreción aumentada por la orina del factor activador plaquetario (FAP) que se libera por las células del endotelio renal dañadas.

Insuficiencia renal aguda

El daño del endotelio glomerular y la activación plaquetaria secundaria hacen que estas células se hinchen y se separen de la membrana basal y formen un espacio subendotelial. Todo esto produce disminución de la luz capilar glomerular que pueda favorecerse por la liberación de sustancias vasoactivas (citoquinas) por las células endoteliales y las plaquetas que tienen una potente acción vasoconstrictora, aumentan las resistencias vasculares renales y disminuyen el flujo sanguíneo renal. De esta manera, se reduce la superficie de filtración y se alteran las propiedades de filtrado de la membrana con la consiguiente disminución del filtrado glomerular (FG).

Además, la infiltración de polimorfonucleares puede liberar proteasas que aumentan el daño a las células endoteliales y a la membrana basal. También se ha descrito una alta concentración de uratos en el suero, que puede explicarse además de la IRA por una nefropatía por uratos sobreañadida a la oligoanuria, causada por el daño glomerular que podría tener un componente tubular atribuible a esta nefropatía.

Anemia hemolítica microangiopática

Siempre se ha planteado que la anemia hemolítica del SHU es secundaria a la disminución de la luz de los pequeños vasos en relación con la hinchazón de las células endoteliales lesionadas y a la formación de microtrombos. De esta manera, al pasar los eritrocitos por la luz disminuida de estos VS lesionados se dañan y fragmentan y adquieren formas abigarradas (esquistocitos, etc.) y son posteriormente retirados de la circulación por el sistema reticuloendotelial (SRE). Sin embargo, es probable que existan factores eritrocitarios que contribuyan a la aparición de la anemia.

Recientemente se ha descrito que en la membrana de los eritrocitos jóvenes existen receptores que, a través de otras sustancias (multímetros UL vWF, trombospodina, etc.), sirven para que estos se adhieran a las células endoteliales dañadas. De esta manera, estos eritrocitos adheridos al endotelio se rompen con facilidad, debido fundamentalmente a la presión anormalmente alta existente en este nivel, producto a la disminución de la luz de los VS.

Alteraciones de la coagulación

Inicialmente, cuando se describió el síndrome, se consideró que se producía una activación del sistema de la coagulación que jugaba un importante papel en la patogenia, debido a lo cual ocurría una coagulación intravascular diseminada (CID) con la aparición de una microangiopatía trombótica localizada en el nivel renal y con la formación de microtrombos en el nivel de las arteriolas y capilares renales con presencia de fibrina y plaquetas. Hoy sabemos que las alteraciones de la coagulación que se ven en el SHU son poco llamativas y siempre secundarias al daño de las células endoteliales y a la agregación plaquetaria. Aunque el fibrinógeno puede estar discretamente disminuido y los productos de degradación de la fibrina (PDF) ligeramente aumentados en sangre y orina, el tiempo de protrombina (TP) y tiempo de cefazolina-kaolín (TCK) son normales, sin que haya evidencia de que se produzca una CID.

Síndrome hemolítico urémico D- o atípicos

El SHU D- asociado con una infección por neumococo se caracteriza por anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva, la neuroaminidasa que produce rompe el ácido siálico del enterocito, las plaquetas y membrana endotelial y desdobla el ácido neuramínico de las células y deja al descubierto el antígeno de Thomson-Friedereich (T-F) que al exponerse a los anticuerpos (IgM) que pueden estar presentes en el plasma, producen poliaglutinación con hemólisis, trombosis intravascular y lesión vascular. Esto se agrava con el uso de productos de la sangre que tienen anticuerpos T-F porque produce un proceso de autohemólisis de los hematíes con el empeoramiento del enfermo.

Esta variante de SHU, aunque poco frecuente, debe ser conocida y diagnosticada precozmente, porque en ocasiones, los anticuerpos IgM antiantígeno T-F se infunden al paciente con los derivados de la sangre, y favorecen todavía más la aglutinación. Este es probablemente la causa de que el índice de mortalidad y morbilidad de esta forma del SHU sea elevada. El SHU asociado con neumococo debe sospecharse cuando ante un paciente con aspecto tóxico se detecta uno o más de los siguientes factores: neumonía, prueba de Coombs+, anemia hemolítica sin respuesta reticulocitaria o cuando hay dificultades en realizar las pruebas cruzadas de los grupos ABO.

Formas hereditarias de SHU

Existen otras formas de SHU D asociadas con una herencia autosómica recesiva y a hipocomplementemia con bajos niveles de C_3 que pueden aparecer en generaciones de una misma familia. Basándose en criterios clínicos de familias afectadas se han establecido varios grupos de SHU con incidencia familiar.

1er. grupo. Incluye a los casos donde los familiares afectados desarrollan un SHU en un intervalo de días o semanas. Se trata de casos que normalmente ocurren en áreas endémicas o brotes epidémicos, que tienen fase prodrómica diarreica, que no suelen tener recurrencia y con un buen pronóstico. Estos pacientes parecen tener formas adquiridas-infecciosas del SHU.

2do. grupo. Incluye a los casos cuyos familiares desarrollan mayores de un año. Generalmente no tienen la fase prodómica, recurren con frecuencia y el pronóstico es pobre. Tienen una forma autosómica recesiva del SHU.

3er. grupo. Incluye a los casos que se transmiten de forma autosómica dominante. Esta forma es la más frecuente en el adulto y tienen índice de mortalidad extremadamente alto. En algunos de estos pacientes el SHU es desencadenado por el embarazo y la administración de anticonceptivos orales.

Otras asociaciones: Aunque el SHU puede ser idiopático, en ocasiones puede asociarse con:

– Enfermedades malignas: tumores vasculares, leucemia promielicítica aguda, cáncer de páncreas y próstata.
– Drogas (mitomicyna C, ciclosporina y otras drogas antineoplásicas, ticlopidina, quinina.
– El embarazo y la administración de anticonceptivos orales.
– Enfermedades sistémicas: lupus eritematoso sistémico, esclerodermia e hipertensión maligna, poliarteritis nodosa.
– Pacientes trasplantados: recurrencia o de novo.
– Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
– Complicación de enfermedades glomerulares existentes: síndrome nefrótico congénito, glomerulonefritis membranosa idiopática, púrpura de Schönlein-Henoch, glomerulonefritis membranoproliferativa.

PRONÓSTICO

Existe una serie de factores que, valorados dentro de la fase aguda de la enfermedad, sirven como predictores de una mala evolución: fase diarreica prolongada, severidad de las complicaciones digestivas, presencia de neutrofilia severa al ingreso, oligoanuria de más de 2 semanas de evolución, afectación neurológica severa y lesión histológica con predominio arteriolar. Cuando el pronóstico es desfavorable, se manifiesta oligoanuria de más de 2 semanas de duración, con gravedad y persistencia de los síntomas de daño encefálico. La proteinuria mantenida es un marcador sensible de la masa renal y precede o corresponde a una disminución del filtrado glomerular, lo que constituye un parámetro esencial para evaluar pronóstico desfavorable.

Otro parámetro que se relaciona con la evolución y pronóstico de la enfermedad es la determinación de la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno, que se encuentra elevado en el plasma en el SHU D+. Esto constituye un marcador para la utilización de la diálisis peritoneal y su aumento refleja la evolución desfavorable de la entidad.

TRATAMIENTO

El tratamiento primordial tiene 2 pilares fundamentales: la corrección de la anemia y el tratamiento de la IRA.

Como norma general se toman en cuenta los siguientes pilares del tratamiento:

– Manejo del equilibrio hidromineral.
– Restricción de la volemia.
– Manejo de la hiponatremia.
– Manejo de la anemia.
– No uso de antibióticos de rutina.
– Mantener ritmo diurético 2 ó más ml/kg/h.
– Utilización de dopamina con el objetivo de mejorar la utilización del lecho esplácnico, incluyendo el renal, lo que mejora el filtrado glomerular en pacientes con IRA.

Indicaciones de apoyo dialítico en el curso de la IRA:

- Hiperazoemia.
- Expansión del líquido extracelular y sus consecuencias.
  – Edema pulmonar.
  – Distrés respiratorio.
  – Insuficiencia cardíaca congestiva.
  – HTA severa.
  – Hiponatremia dilusional.
- Hiperpotasemia.
- Acidemia severa.

En situaciones donde la díalisis peritonial está contraindicada o es poco efectiva, la hemodiálisis es el método indicado.

Apoyo con vitamina E y ácido fólico en dependencia de la hiperreactividad medular.

El trasplante renal es una opción terapéutica para este síndrome cuando la evolución lleva al paciente a la IRC terminal. Este puede efectuarse sin riesgos de recurrencia en pacientes que padecieron la forma clásica del SHU.

Bibliografía

Clasificación de las enfermedades glomerulares

Alcazar Arroyo R, Egido J. Clasificación de las enfermedades glomerulares EN: Avendaño LH, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Egido J, Lamas S, editores. Nefrología Clínica, segunda edición, editorial médica panamericana, España, enero 2003.

Laso M., Antonuecio M. Síndrome Nefrítico. En: Nefrología Pediátrica. Segunda Edición. FUNDASAP: Argentina 2008. Pag118-140.

Makker. S. P., Santos F. Glomerular and vascular disease. Nephrotic syndrome in the children and adolescent. Parctical Algoritms in pediatric Nephrology pag 10-12.Basel-Freburg-Paris-London. 2008.

Gordillo A.R. Enfermedades Glomerulares. En: Treviño Bocc y col editor. Tratado de nefrología. México. Editorial Prado S:A: 2003. Tomo I 23: 577-609.

Hertiga, Rodeu E. Role of the coagulation/fibrinólisis system in the fibrin –associated injury. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 844-853.

Coppo R, Morea A. New perspectivas in the treatement of glomerulonephritis. Pediatr Nephrol 2003; 19:256-265.

Bltz RC; Munger K. Role of Nitric oxide in inflammatory conditions Nephron 2003; 90:373-378.

Parra G. Mecanismos inmunologicos de lesión glomerular. En García nieto V. 2 da Edición. Bibliotaca Aula Medical. Madrid 2006. Tomo I; 22: 263-273.

Parra Borges P. Mecanismos Inmunológicos de la lesión glomerular En: García Nieto V; santos Rodríguez I; Rodríguez- Iturbe B, editores de Nefrología Pediátrica 2da edición Aula medica. Marid 2006. Tomo I pag 263-274

Davin J. C; Ozen S; Inmunopathology of glomerular diseses ESPN Handbook. ESPN 2002. Editor Rodriguez Soriano J. Pag 265- 267.

El riñón en la anemia de células falciformes

Kenneth I Ataga, Eugene P Orringer: Renal abnormalities in sickle cell disease, American Journal of Hematology 63 (2000): 205-211.

Friedman E A: El riñón en el curso de la Drepanocitosis. En: Hamburger, Nefrología. Cuba. Edición Revolucionaria 1982(II). 808-813.

Honig George R: Alteraciones de la hemoglobina. En: Behrman RE., Kliegman RM., Jenson HB. Nelson Tratado de Pediatría (II) México. Mcgraw-Hill Interamericana de España, S,A.U. Décimo sexta edición. 2001. 1618-1622.

Massry Sg y col.: Manifestaciones renales de la hemoglobinopatía por drepanocitos. En: Massry SG, Glassock RJ, Nefrología. Cuba. Ed. revoluicionarias. 1985(I): 741-743.

Heptinstall RH et als: The Kidney in Sickling Disorders. Pathology of the Kidney. Third Edition 1983.(3): 1761-1773.

Garcia Blanco JM, Hidalgo Barquero E. Protocolo diagnostico de la hematuria. En: García Nieto V, Santos F. Nefrología Pediatrica.2da. Edicion, Madrid; Aula Médica 2006; 413-423.

Gordillo Paniagua G, Gordillo De Anda R: El estudio del niño con enfermedad renal. En: Gordillo Paniagua G, Exeni R, De La Cruz J. Nefrologia Pediatrica, 2da edición, Elsevier Science. España. 2003; 79-97.

Rees L, Webb Nicholas JA, Brogan PA. Systemic Disease affecting the Kidney. Sickle Cell disease. En: Paedriatric Nephrology. 2007. Oxford University Press. 280.

Glomerunefritis membranoproliferativa

Appel GB, Cook HT, Hageman G, et al,: Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): An update, J Am Soc Nephrol, 2005; 16: 1302.

Ben Fatma L, Ben Amida F, Aoudia R, et al,: Glomérulonephrite membranoprolifération secondaire a une cryoglobulinémie mixte compliquant une hépatite C: A propos de 11 cas. Tunis Med, 2007; 85: 220.

Cameron JS; Turner DR; Heaton J, et al,: Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis: Comparison of Type I and Type II in children and adult and long-term prognosis, Am J Med, 1983; 74: 175.

Cattran DC, Cardella CJ, Roscoe JM, et al,: Results of a controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis, Kidney Int, 1985; 27: 436.

Donadio JV, Offord KD,: Reassessment of treatment results in membranoproliferative glomerulonephritis, with emphasis in lifetable analysis, Am J Kidney Dis,1989; 14: 445.

Donadio JV,: Membranoproliferative glomerulonephritis, En: Schrier RW, Gottschalk CW (Eds), Diseases of the Kidneys, Fifth Edition, Volume II, Boston, Little, Brown & Company, 1992: 1815.

Edelman CM,: Long-term low-dose prednisone ameliorates the course of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), Pediatr Res, 1987; 21: 474.

Fogo AB,: Glomerulonephritis membranoproliferative, En: Fogo AB, Cohen AH, Jennette JC, et al, (Eds), «Fundamentals of renal Pathology", New York, Springer, 2006: 30-39.

Ghedira-Besbes L, Mallek A. Guediche MU,: Le syndrome nephrotique idiopathique de l´enfant: A propos de 57 observations, Tunis Med, 2003, 81: 702.

Gonzalo A,: Glomerulonefritis mesangiocapilar, En: Avendaño LH, (Ed), Nefrología Clínica, Editorial Médica Panamericana, Madrid, 1998: 282

Habib R, Kleinknecht C, Gubler MC, et al,: Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children: Report of 105 cases, Clin Nephrol, 1973;1: 194.

International Study of Kidney Disease in Children,: Alternate day steroid therapy in membranoproliferative glomerulonephritis: A randomized controlled clinical trial, Kidney Int, 1982; 21: 150

Kusakabe A, Tanaka Y, Karbanov F, et al,: Virological features of hepatitis B virus associated nephropathy in Japan, J Med Virol, 2007; 79: 1305.

Lu D-F, McCarthy AM, Lanning LD, et al,: A descriptive study of individuals with membranoproliferative glomerulonephritis, Nephrol Nurs J, 2007; 34: 295.

Nakopoulou L., Membranoproliferative glomerulonephritis, Nephrol Dial Transplant, 2001; 16S: 71.

Registro de Glomerulonefritis, Sociedad Española de Nefrología: Epidemiología de las nefropatías en España. Datos de 1994-1995, Nefrología, 1997; 17: 195.

Reenke HG,: Secondary membranoproliferative glomerulonephritis, Kidney Int, 1995; 11: 532.

Walker PD, Ferrario F, Joh K, et al,: Dense deposit disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis, Mod Pathol, 2007; 20: 605.

Walker PD,: Dense deposit disease: New insights, Curr Opin Nephrol Hypertens, 2007: 16: 204.

West CD,: Children membranoproliferative glomerulonephritis: An aproach to management, Kidney Int, 1986; 19: 1977.

West CD, McAdams AJ, Witte DP,: Acute non-proliferative glomerulonephritis: A cause of renal failure unique to children, Pediatr Nephrol, 2000; 14: 786.

Glomerulonefritis posestreptocócica

Courser WG, Mechanisms of inmune injury of the glomerulus. En Rose BD, editor.UptoDate [CD-ROM] versión 12.1 Massachusetts, 2004

Davis ID, Avner ED. Glomerular diseases. En: Behrman RD, Kliegman RM, J enson HB,editors. Nelson Text Book of Pediatric17th ed [CD-ROM] version: Saunders, 2004; pag 2730- 47.

Rodríguez-Iturbe B. Glomerulonephritis Aguda.En: García Nieto, Santos F, editores. Nefrología Pediátrica. Aula Médica, 2 da Edición 2006; 25: 287- 294.

Rodríguez-Iturbe B. Glomerulonefritis endocapilar aguda. En: Avendaño LH,Aljana P, Arias M, Caramelo C, Egido J, Lamas S, editores. Nefrología Clínica, segunda edición, editorial panamericana, España Enero 2003; 7.5.4.

Michael R; Postlethwaite R. Postinfections glomerulonephritis . ESPN Handbook 2002 J. Rodriguez Soriano. Pag 268-275.

Isoleted F. From nefritogenic streptococci. Nephrol. Dial. Trasplant 2003; 18: 1072- 1077.
Gordillo Anda R. Enfernedades glomerulares. En: Treviño Bocc A- y colaboradores editor Tratado de nefrología. México. Editorial prado SA. 2003 Tomo I, 23: 577-609.
Laso M; Antonucio M. Síndrome nefrítico. En: Nefrología Pediátrica. 2da Edición. Fundasap. Argentina 2008. Pag118- 140.
Michael R; Postlethwaiter. Postinfections glomerulonephritis . ESPN Handbook ESPN 2002. Editor J. Rodríguez Soriano. Pag 268-275.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva

Aguilar J, Durán S, Cubero O,: Glomerulonefritis difusa aguda en el niño, II. Estudio histológico de 100 pacientes, Rev Cub Pediatr, 1977; 49: 299.
Atkins RC, Thomson NM,: Rapidly progressive glomerulonephritis, En: Schrier RW. Gottschalk CW (Eds). Disease of the Kidney, Fifth Edition, Volume II, Boston, Little, Brown & Company, Boston, 1992: 1689.
Bolton WK. Sturgill B: Pulse methylprednisolone therapy of rapidly progressive glomerulonephritis: 10 years experience Kidney Int, 1985; 29: 180.
Boven K, Miljoen HPJ, Van Horch KJ, et al,: Anti-glomerular bassement membrane glomerulopathy in a young child, Pediatr Nephrol, 1996; 10: 475.
Cole BR, Salinas-Marichal L,: Crescentic glomerulonephritis, En: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, (Eds), "Pediatric Nephrology", 4th Edition, Chapter 41, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 1998: 680.
Couser WG,: Rapidly progressive glomerulonephritis: Pathogenic mechanisms and therapy,: Am J Soc Nephrol, 1988; 11: 449.
Cunningham RJ, Gilfoid M, Cavallo T, et al,: Rapidly progressive progressive glomerulonephritis in children: A report of thirteen cases and a review of the literature, Pediatr Res, 1980; 14: 28.
Esbjorner E, Berg V. Hansson S,: Epidemiology of chronic renal failure in children: A report from Sweden 1986-1994, Pediatr Nephrol, 2007; 17: 195.
Esnault VL, Moreau A, Testa A, Besnier D,: Crescent glomerulonephritis, Nephrol Ther, 2006; 2: 446-460.
Falk RJ, Nachman PH, Hogan SL, et al,: ANCA glomerulonephritis and vasculitis: A Chapel Hill perspective, Sem Nephrol, 2000: 20: 231.
Fivus BA, Jabs K, Neu AM, et al,: Chronic renal insuficiency in children and adolescents: The 1995 Annual Reports of NAPRTCS. Pediatr Nephrol, 1998; 12: 328.
Hancock WW, Atkins RC,: Cellular compositions of crecents in human rapidly progressive glomerulonephritis identified used monoclonal antibodies, Am J Nephrol, 1984; 3: 177.
Jardin HMPF, Leake J, Risdon RA, et al,: Crescentic glomerulonephritis in children, Pediatr Nephrol, 1992; 6: 231.
Kamon A, Caknour R,: End-stage renal disease of the tunisian child: Epidemiology, etiologies, and outcome, Pediatr Nephrol, 1996; 10: 479.
Kohaut BC, Tejani A,: The 1994 annual report of the North American Pediatric Transplant Cooperative Study, Pediatr Nephrol, 1996; 10: 42.
Mejía-Vélez G, Ruiles M, Arbelaez M y otros, Descripción clínico-patológica de las enfermedades glomerulares: Estudio de 383 biopsias renales, Acta Med Colomb, 1989; 14: 369.
Muñoz Arizpe R, Valverde Rosas S, Romero Navarro B y otros, Evolución de 56 niños con glomerulonefritis rapidamente progresiva Bol Med Hosp Inf Mex, 2001; 58: 522.
Registro de Glomeroulopatías, Sociedad Española de Nefrología: Epidemiología de las Nefropatías en España: Datos de 1994-1995, Nefrología, 1997; 17. 195.
Rivera F,: Glomerulonefritis extracapilares, En: Avendaño HL, (Ed) «Nefrología Clínica», Editorial Médica Panamericana, Madrid, 1998: 276.
Southwest Pediatric Nephrology Study Group, A clinico-pathologic study of crescentic glomerulonephritis in 50 children, Kidney Int, 1985; 27: 450.
Spizzirri FD, Rahman RC, Cobeñas C, y otros: Glomerulonefritis rapidamente progresiva: Análisis clínico-patológico, Arch Argent Pediatr, 1997: 95: 394.
Turner N, Lockwood CM , Rees AJ,: Antiglomerular basement membrane antibody-mediated nephritis, En: Schrier RW, Gottschalk CW, Diseases of the Kidney, Fifth edition, Volume II, Boston, Little, Brown & Company, 1992: 1865.
Ventura Schmidt J, Orazietti Antara G, Acosta Marichal N. Glomerulonefritis rapidamente progresiva, Rev Med Urug, 1991; 7. 20.
Warady BA, Hebert D, Sullivan SK, et al,: Renal transplantation, Chronic dyalisis, and chronic insufficiency in children and adolescents. The 1995 Annual Report of the North American Pediatric Renal Cooperative Study, 1997; 11: 49.

Glomerulopatía membranosa

Barnett HL,: The natural history and treatment of glomerular disease in children: What can we learn from cooperative studies? Proccedings or the ISN 1976: 470
Bhimma R, Coovadia HM, Adhikari M,: Hepatitis B virus-associated nephropathy in black south african children, Pediatr Nephrol, 1998; 12: 479.
Bjorneklett R, Vikse BE, Svarstad E, et al,: Long-term risk of cancer in membranous nephropathy patients, Am J Kidney Dis, 2007; 50: 396.
Cameron JS,: Pathogenesis and treatment of membranous nephropaty, Kidney Int, 1979; 15: 88.
Chen A, Frank R, Vento S, et al,: Idiopathic membranous nephropathy in pediatric patients: Presentation, response to therapy, and long-term outcome, BMC Nephrol, 2007; 8: 11..
Churg J, Habib R, White RHR,: Pathology of the nephrotic syndrome, Lancet, 1970; 1: 1299.
Coggins CH,: Membranous nephropathy, En: Schrier RW, Gottschalk CW, (Eds), Diseases of the Kidneys, Fifth edition, Volume II, Boston, Little, Brown & Company, 1992: 1785
Durán S, Cubero O, Aguilar J, y otros: Histología del síndrome nefrótico: Estudio de 155 niños. Rev Cub Pediatr, 1977;49: 425
Erwin DT, Donadio JV, Holley KE,: The clinical course of idiopathic membranous nephropathy, Mayo Clin Proc, 1973; 48: 697.
Gilbert RD, Wiggelinkhuizen J,: The clinical course of hepatitis B-associated nephropathy, Pediatr Nephrol, 1994; 8: 11.
Habib R, Kleinknecht C, Gubler MC,: Extramembranous glomerulonephritis in children. Report of 50 cases, J Pediatr, 1973; 82: 754.
Hinglais N, Kazatchkine MD, Bhakdi S, et al,: Immunohistochemical study of the C5b-9 complex of complements in human kidneys, Kidney Int, 1986; 30. 399.
Hooper J, Biava LG, Tu WH,: Membranous nephropathy: High-dose alternate therapy with prednisone, West J Med, 1981; 135: 1
Lai KN,: Nefropatía membranosa: Cuando y como tratar, Kidney Int (Edición Española), 2007; 3: 202
Makker SP, Membranous glomerulonephropaty, En: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, (Eds). «Pediatric Nephrology», 4th Ed, Chapter 44, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 1998: 719.

Mezzano S,: Nefropatía membranosa, En: Avendaño LH, (Ed), «Nefrología Clínica», Editorial Médica Panamericana, Madrid, 1998: 265.

Praga M, Barrio V, Fernandez-Juarez G y otros,: Monoterapia con tacrolimus en la nefropatía membranosa: Un estudio aleatorizado controlado, Kidney Int (Edición Española), 2007; 3: 223.

Ramirez F, Brouhard BH, Travis LB, et al,: Idiopathic membranous nephropathy in children, J Pediatr, 1982; 101: 677.

Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R,: Epidemiología de las biopsias renales en España. Datos de 1996 y 1997, Nefrología, 1999; 19: 124.

Southwest Pediatric Nephrology Study Group,: Comparison of idiopathic and systemic lupus er ythemarosus associated membranous glomerulonephritis in children, Am J Kidney Dis, 1986; 7: 115.

Lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica

Estes D, Christian CL: The natural history of Systemic Lupus Erythematosus by prospective analysis. Medicine (Baltimore), 1971; 50: p. 85-95.

Churg J, Sobin LH: Lupus Nephritis. En: Churg J. Classification and Atlas of Glomerular Diseases. 1ra ed. Tokyo, 1982: p. 127-149.

Comeford FR, Cohen AS: The Nephropathy of Systemic Lupus Erythematosus. Medicine 1990; 46: p. 425-473.

Churg J, Bernstein J, Glassock RJ: Lupus Nephritis. In: Classification and Atlas of Glomerular Diseases, 2da ed. New York, Igashu-Shoin, 1995: p. 51.

Ferluga D, Jerse M, Vizjak A, Hvala A, Rozman B, Kos-Golja M, Bren AF: Correlation among WHO Classes, Histomorphologic Patterns of Glomerulonepritis and Glomerular Inmune Deposits in SLE. Wien Klin Wochenschr 2000, Aug 25; 112 (15-16): p. 692-701.

Digna Ma. Espinosa López, José Florin Yrabién, María del Carmen Benítez García: Correlación clínico-histológica de la Nefritis Lúpica. Rev Cubana Pediatr. 2000; 72 (2): p. 112-119.

Ballow J, Chung-Park M, Waggoner DM, et al: Morphologic outcomes of therapeutic trials in Lupus Nephritis (Abstr.) Arthritis Rheum 1980; 23: p. 651-652.

Morel-Maroger L, Mery JPH, Droz D, eT al: The course of Lupus Nephritis. Contribution of serial biopsies. In: Hamburger J, Crosnier J, Maxwell MH (eds): Advances in Nephrology. Chicago, Year Book. Medical Publishers 1976: p. 78-118.

Mosca M, Bencivelli W, Vitali C, Carrai P, Neri R, Bombardieri S: The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. Lupus 2000; 9 (6): p. 445-450.

Zilleruelo. G y Montane B. Nefropatía Lupica. En: García Nieto V, Santos F. Nefrología Pediatrica. 2da. Edicion, Madrid; Aula Médica 2006; 377-384.

Gordillo De Anda R, Gordillo Paniagua G: Glomerulopatía del Lupus Eritemaso Sistemico. En: Gordillo Paniagua G, Exeni R, De La Cruz J. Nefrologia Pediatrica, 2da edición, Elsevier Science. España. 2003; 233-242

Bergstein JM. Lupus Eritematoso Sistémico. En: Behrman RE., Kliegman RM., Jenson HB. Nelson Tratado de Pediatría (II) México. Mcgraw-Hill Interamericana de España, S,A.U. Décimo sexta edición. 2001. 1730

Cobo Caso M. Afectacion renal en las enfermedades sistemicas. En Lortenzo Sellarés VL, Torres Ramirez A, Hernandez Marrero D, Ayus JC. Manual de Nefrología. 2da. Edición. Ediciones Harcourt. 2002. España. 123-152.

Costa Christian E. y Cánepa C. Afectacion renal en el Lupus y otras conectivopatías. En: Nefrología Pediatrica. 2008, 2da. Edición. Fundasap. Buenos Aires Argentina. 175-193.

Rees L, Webb Nicholas JA, Brogan PA. Systemic Disease affecting the Kidney. Sickle Cell disease. En: Paedriatric Nephrology. 2007. Oxford University Press. 2007. 282-296.

Martini A, Popovic-Rolovic M. Systemic lupus erythematosus glomerulonephritis. En: Paedriatric Nephrology. 2002. ESPN Handbook. 286-290.

Niaudet P. Treatment of lupus nephritis in children. Pediatr Nephrol 2000; 14: 158-66.

Nefropatía de Schonlein-Henoch

J Stewart Cameron: Nefritis de la púrpura de Henoch Shönlein. En: Shaul, G Massry, Richard J, Glassock. Nefrología (I): Cuba. Edición revolucionaria. 1986. 691-696.

River Hernandez F., Egido de los Rios J., Blanco Gonzalez J. Nefropatía por IgA y Nefropatía de Shonlein Henoch. En: García Nieto V, Santos F. Nefrología Pediatrica. 2da. Edicion, Madrid; Aula Médica 2006; 337-347.

Miller ML, Pachman LM: Síndromes de Vasculitis. Púrpura de Henoch-Schonlein En: Behrman RE., Kliegman RM., Jenson HB. Nelson Tratado de Pediatría (I) México. Mcgraw-Hill Interamericana de España, S,A.U. Décimo sexta edición. 2001.797-799.

Vernier Rl, Maver SM, y Vil SH: Riñón en la púrpura reumatoide (Enfermedad de Shönlein-Henoch). En: Jean Hamburger, Jean Crosnier, Jean-Pierre Grünfeld: Nefrología (I) Cuba, edición revolucionaria 1983. 643-653.

HR White Richard, Voshikawa N, Feehally John: IgA- Nephropathy and Henoch- Shönlein Nephritis. En: Barrat TM, Avner ED, Harman WE. En: Pediatric Nephrology. USA. Willian 8 Wilkins Pensilvania. 1999. Fourth edition. 691-703.

García Alvarez R y Gordillo Paniagua G: Nefropatía de la Purpura Anafilactoide y Mesangiopatía por depositos de IgA En: Gordillo Paniagua G, Exeni R, De La Cruz J. Nefrologia Pediatrica, 2da edición, Elsevier Science. España. 2003; 225-232

Coppo R y Nagy J. IgA Nephropathies. En: Paedriatric Nephrology. 2002. ESPN Handbook. 275-278.

Cobo Caso M. Afectacion renal en las enfermedades sistemicas. En Lortenzo Sellarés VL, Torres Ramirez A, Hernandez Marrero D, Ayus JC. Manual de Nefrología. 2da. Edición. Ediciones Harcourt. 2002. España. 123-152

Rees L, Webb Nicholas JA, Brogan PA. Vasculitis En: Paedriatric Nephrology. 2007. Oxford University Press. 2007. 310-313.

Rahman RC, Cobeñas C. Vasculitis y Enfermedad Renal. En: Nefrología Pediatrica. 2008, 2da. Edición. Fundasap. Buenos Aires Argentina. 224-252.

Nefropatía diabética

Mogensen CE, Christensen CY, Vitthingus E: The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. Diabetic nephropathy. Diabetes 1993;32 (suppl.2): 64-78.

Navarro Gonzalez J y Mora Fernandez C. Nefropatía Diabética. En: García Nieto V, Santos F. Nefrología Pediatrica. 2da. Edicion, Madrid; Aula Médica 2006; 391-397.

Sperling Mark A.: Diabetes Mellitus en la infancia. En: Behrman RE., Kliegman RM., Jenson HB. Nelson Tratado de Pediatría (II) México. Mcgraw-Hill Interamericana de España, S,A.U. Décimo sexta edición. 2001.1927-1952

K Lundbaek: Nefropatia Diabética. En: Jean Hamburger, Jean Crosnier, Jean-Pierre Grünfeld, Nefrologia (i), Cuba, edición revolucionaria 1983. 738-750.

Salomon Papper: Nefropatia Diabetica. En: Shaul G. Massry, Richard J. Glassock. Nefrologia (i), Cuba, edición revolucionaria 1986. 748-756

Leonard G Feld. Diabetic Nephropathy. En: Barat, TM, Avner ED, Harman WE. Pediatric Nephrology. USA. William 8 Wilkins Pensilvania. 1999.Fourth edition. 633-638

Diaz Moyano E., Seppi L. y Bettendorff MC. Nefropatía Diabetica. En: Nefrología Pediatrica. 2008, 2da. Edición. Fundasap. Buenos Aires Argentina.194-204.

Rees L, Webb Nicholas JA, Brogan PA. Diabetic Nephropathy. En: Paedriatric Nephrology. Oxford University Press. 2007. 262-265.

Afectacion renal en las enfermedades sistemicas. En Lortenzo Sellarés VL, Torres Ramirez A, Hernandez Marrero D, Ayus JC. Manual de Nefrología. 2da. Edición. Ediciones Harcourt. 2002. España. 123-152.

Gallardo V, Ugarte F, Barrera A, et al. Pesquiza precoz de Nefropatía diabetica en niños y adolescentesm portadores de Diabetes Mellitus tipo I. Rev. Chil Ped. 2005; 76(3):252-258.

Nefropatía por depósitos de IgA

Rivera F; De los Ríos J; González J. Nefropatía por depósitos de IgA. En. García Nieto V; Santos F editores de Nefrología Pediátrica 2da Edición. Biblioteca Aula Magna. Madrid. 2006. Tomo I. cap31: 377-347.

Pozzi C; Androlli S; Fogazzi G. R. Corticoesteroide effectiveness in IgA nephropathy, long term resultte of raddomized controlles. Jam Soc Nephrol 2004; 15:157-163.

Alexopolour E. Tratment of primary IgA nephropathy. Kidney 2004; 65: 341-356.

Utsunomiya Y; Koda T; Kadot T. Incidence of pediatric IgA nephropathy. Pediatric Nephrol. 2003, 18: 511-515.

Rivera F, Lopez- Gomez J . M.; Perez R. Clinico pathological correlations of renal pathology in Spain. Kidney Int 2004; 66: 898-904.

Susiyama H, Makinoth. Pathogenesis of IgA nephropathy. Semin Nphol 2003; 23: 556-563.

Alexopouls E. Tratment of primary IgA nephropathy. Kidney Int. 2004, 65: 341-355.

Xie V, Nishi S; Vano M. The efficacy of tonsillectomy on long-termred survivallin patients with IgA nephropathy. Kidnney Int 2003; 63: 1861- 1867.

Rodríguez Iturbe B, Parra G. inmunopatogenia delas glomerulonefritis En: Gordillo Paniagua G; De la Cruz J. Nefrología Pediátrica. Elsevier. España. Madrid 2003 2 da Edicion. Pag 157-170.

Gordillo Anda R. Enfermedades Glomerulares. En Treviño Bocc y col, editores Tratado de Nefrología. México. Editorial Prado S. A. 2003. Tomo I. 23: 577-609.

Coppor J C; Ozen S. Inmunopathology of glomerular diseases. ESPN Handbook ESPN 2002 Editor J. Rodríguez Soriano. Pag 265- 267.

Síndrome hemolítico urémico

Gasser C, Gauthier E, Steck A, Siebenmann RE, Dechslin R. Hamolytisch Uramische Syndrome: Bilaterale nierenindenne Krosen bei aKuter erworbenen hamolytischen anamien. Shweiz Med Wochenschr 1955; 38:905-9.

Remuzzi G. Hus and TTP:variable expression of a single entity. Kidney Int 1997;32:292-308.

Neild GH. Haemolytic-uraemic syndrome in practice. Lancet 1994;343:398-401.

Urizar ER, Cepeda PJ, Muñoz AR, Largent AI, Saich AC. Nuevos conceptos acerca del síndrome Hemolítico Urémico. Rev Chil Pediatr 1991;62:61-8.

Gordillo G, Gianantonio CA. Nefropatías vasculares. En: Gordillo G, ed. Nefrología. Madrid: Mosby- Doima Libros, 1996:341-6.

López EL, Díaz M, Gainstein S, Devoto S, Mendilaharzu F. Hemolytic Uremic syndrome and diarrhoea in Argentine Children. The role of Shiga- Like toxins.I. Infect Dis 1989;160:469-75.

Sánchez M, Rodríguez P, Tejedor A, Valdesrrábano F. Síndrome Hemolítico Urémico y púrpura trombótica trombocitopénica. Rev Port Nefrol Hipert 1997;11(4):325-44.

Ornt DB, Griffin PM, Wells JC, Powell KR. Hemolytic Uremic syndrome due to Escherichia Coli O 157H7 in a child with multiple infections. Pediatr Nephrol 1992;6:270-2.

Karch H, Janetzki- Mittmann C, Aleksic S, Datz M. Isolation of Enterohemorrhagic Escherichia Coli O 157 strains from patients with Hemolytic Uremic Syndrome by using immunomagnetic separation, DNA based methodo and direct culture. J Clin Microbiol 1996;34:516-9.

Paton AW, Woodrow MC, Doyle RM, Janser JA, Paton JC. Molecular characterization of a shiga toxigenic escherichia coli 0113: H21 strain lacking eae responsible for a cluster of cases of hemolyticuremic syndrome. J Clin Microbiol 1999; 37 (10): 3357-61.

Goldwater PN, Bettelheim KA. Hemolytic Uremic syndrome due to Shiga-like toxin producing Escherichia Coli O48 H21 in South Australia. Emerg Infect Dis 1995; 1: 132-33.

Takeda Y. Enterohaemorrhagic Escherichia Coli. World Health Stafq 1997;50(1-2);74-80.

Gordjani N, Sutor AH, Zimmerhackl LB, Brandis M. Hemolytic Uremic syndrome in childhood. Semin Thromb Hemost 1997;23(3):281-93.

Inward CD, Varagunan M, Adu D, Milford DV, Taylor CM. Cytokiness in Haemolytic-uraemic syndrome associated with verocytotoxin-producing Escherichia Coli infection. Arch Dis Child. 1997,77(2):145-7.

Yamamoto T, Isokawa S, Miyata H, Yoshioka K. Evaluation of thrombomodulin and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with hemolytic uremic syndrome caused by enterohemorrhagie Escherichia Coli 0157: H7 infection. Nippon Jinzo Gakkai Shi 1999; 41(2):60-4.

Gruenbaum G, Shoonfold Y. Pathogenesis of Hemolytic Uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenia purpura. Harofuah 1997;132 (9):665-9.

Mahan JD, Assmann KJ, Velden TJ van der. Effects of TNF alpha on verocytotoxin cytotoxicity in purified human glomerular microvascular endothelial cells. Kidney Int 1997;51(1):1245-56.

Sens YA, Miorin LA, Silva HG, Malheiros DM, Filho DM, Jabur P. Acute renal failure due to Hemolytic Uremic syndrome in adults patients. Ren Fail 1997;19(2):279-82.

Mc Ligeyo SO. Haemolytic uraemic syndrome: a review. East Afr Med J 1999; 76(3):148-53.

Mena Miranda VR, Riverón Corteguera RL, Pérez Cruz JA, Salvato Dueñas A. Síndrome hemolítico urémico. Una revolución conceptual en la pediatría contemporánea. Arch Dom Ped 1997; 33(2):52-61.

Mena Miranda VR, Pérez Cruz JA, Salvato Dueñas A. Noemi Levy O. Morbilidad y mortalidad por síndrome hemolítico urémico. Rev Cubana Pediatr 1998;70(1):32-7

Shiomi M, Togawa M. Sporadic cases of Hemolytic Uremic syndrome and hemorragic colitis with serum IgM antibodies to lipopolysaccharides of enterohemorrhagic Escherichia Coli O157H7. Nippon Rinsho 1997;55(3):686-92.

Gordon LI, Kwaan HC. Cancer and drug associated thrombotic thrombocytopenic purpura and Hemolytic Uremic syndrome. Semin Hematol 1997;34(2):134-9.

EI-Reshaid K, Kapoor MM, Nampoory MR, EI-Reshaid W Johny KV. Pediatric dialysis and renal transplantation in Kuwait over the past 11 years. Pediatr Nephrol 1999;13(3):259-64.

Ray PE Liu XH L, Rakusan T. Basic fibroblast growth factor in HIV-associated hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 1999;13(7):586-93.

Sharon P, Andreoli. Fisopatología, características clínicas y complicaciones a largo plazo del Síndrome Urémico Hemolítico. Arch. Latin. Nefr. Ped. 2003; 3(1); 3-12.

Neil MA. Pathogenesis of Escherichia coli *0157H7 infection. Curr Op Infect Dis 1994; 7:295-303.)*

Gordillo G,. Gianantonio CA. Nefropatías vasculares. En: Gordillo G. Nefrología Madrid: Editorial Mosby- Dolma Libros, 1996; 341-46.

Exeni A., Exeni CE., Exeni AM. Síndrome Hemolítico Urémico. En: García Nieto V, Santos F. Nefrología Pediátrica. 2da. Edición, Madrid; Aula Médica 2006; 653-661

Exeni A., Exeni CE., Exeni AM. Síndrome Urémico Hemolítico. En: Gordillo Paniagua G, Exeni R, De La Cruz J. Nefrología Pediátrica, 2da edición, Elsevier Science. España. 2003; 421-437.

Bergstein JM. Síndrome Hemolítico Urémico. En: Behrman RE., Kliegman RM., Jenson HB. Nelson Tratado de Pediatría (II) México. Mcgraw-Hill Interamericana de España, S,A.U. Décimo sexta edición. 2001. 1733-1734.

Cobo Caso M. Afectación renal en las enfermedades sistémicas. Microangiopatía Trombotica. En Lorenzo Sellarés VL, Torres Ramírez A, Hernández Marrero D, Ayus JC. Manual de Nefrología. 2da. Edición. Ediciones Harcourt. 2002. España. 129-131.

Adragna M, Balestracci A. Microangiopatía Trombótica en Pediatría. En: Nefrología Pediátrica. 2008, 2da. Edición. Fundasap. Buenos Aires Argentina. 241-252.

Rees L, Webb Nicholas JA, Brogan PA. Acute renal failure. Haemolytic Uraemic Syndrome (HUS) En: Paediatric Nephrology. 2007. Oxford University Press. 2007. 384-391.

Loirac C, Marczak E. Haemolytic Uremic Syndrome. En: Paedriatric Nephrology. 2002. ESPN Handbook. 337-342.

Síndrome nefrótico

Abramowicz M, Arneil GC, Barnett HL, et al: Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome, Lancet; 1970; 1: 959.

Almagro D, Durán S, Corral FC, y otros: Alteraciones de la hemostasia en el síndrome nefrótico: Informe preliminar, Rev Cub Pediatr, 1980; 52: 199.

Arbeitsgemeinschaft für Pádiatrische Nephrology, Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with or without steroid dependency, N Engl J Med, 1982; 306: 451.

Aviles DH, Irwin KL, Dublin LS, et al: Aggressive treatment of severe idiopathic focal segmental glomerulosclerosis, Pediatr Nephrol, 1999; 13: 298.

Bagga A, Hari P, Srivastava RN,: Prolonged versus standard prednisolone therapy for the initial episode of nephrotic syndrome, Pediatric Nephrol, 1999; 13: 283.

Bagga A, Hari P, Moudfil A, et al,: Mycophenolate mofetil and Prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic Syndrome, Am J Kidney Dis, 2003; 42: 1114.

Bgga A, Mantan M,: Nephrotic syndrome in children, Indian J Med Res, 2005; 122: 13.

Barletta A, Smoyer W, Bunchman T, et al,: Use of mycophenolatemofetil in steroid-dependent and resistant nephrotic syndrome, Pediatr Nephrol, 2003; 18: 833.

Bartosh SM,: The use of mycophenolate mofetil in children with nephrotic syndrome, J Am Soc Nephrol, 1999; 10: 95A (Resumen)

Batisky DCL, Roy S, Garber CW,: Congenital nephrosis and neonatal cytimegalovirus infection: A clinical association, Pediatr Nephrol, 1993¸7: 741.

Bonilla-Félix M, Parra C, Patani T et al: Changing patterns in the histology of idiopathic nephrotic syndrome in chidren Kidney Int, 1999; 55: 1855.

Braden E, Mulher J, O´Shea M, et al.: Changing incidence of idiopathic glomerular disease in adults, J Am Soc Nephrol, 1995; 5: 413 (Resumen)

Burns A, Wilson D, Harber M, et al.: Cerebral venous thrombosis in minimal change nephrotic syndrome, Nephrol Dial Transplant, 1995; 10: 30.

Churg J, Habib R, White RHR,: Pathology of the nephrotic syndrome in children, Lancet, 1970; 1: 1299.

Cohen AH, Border WA, Glassock RJ,: Nephrotic syndrome with glomerular IgM deposits, Lab Invest, 1978; 38: 610.

Collaborative Study Group of Sandimmun in Nephrotic Syndrome: Safety and tolerability of ciclosporin A (Sandimmun) in idiopathic nephrotic syndome, Clin Nephrol, 1991; 35. (suppl 1): S48.

Coppo R,: Non-steroid non-cytotoxic treatment for nephrotic syndrome, Nephrol Dial Transplant, 2008; 23: 1793.

Cosio FC, Orosz CG,: Adhesion molecules and the kidney in health and disease, J Nephrol, 1993; 6:22.

Couser GP,: Pathogenesis of glomerular damage and the glomerulonephritis, Nephrol Dial Transplant, 1998; 13 (Suppl 1): 10.

Cravedi P, Ruggenenti F, Sighirlanzoni MC, et al; Table tritating rituximab to circulating B cells to optimize lynphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy, Clin J Am Soc Nephrol,2007; 2: 932.

Daniel BS,: The role of glomerular epithelial cell in the maintenance of the glomerular filtration barrier, Am J Nephrol, 1993; 12: 311.

D´Agati V: Nephrology Forum: The many maskss of focal glomerulosclerosis, Kidney Int, 1994; 45: 1223.

Datwiller RK, Falk RJ, Hogan C, et al: Collapsing glomerulopathy: A clinically and pathologically distinct variant of focal segmental glonerulosclerosis, Kidney Int, 1994; 45: 1424.

Durán S, Aguilar J, Cubero O, y otros: Síndrome nefrótico idiopático con glomerulosclerosis focal: Evolución y pronóstico, Rev Cub Pediatr, 1979; 51: 203.

Durán S, Cubero O, López J, y otros: Síndrome nefrótico: Correlación entre histología y respuesta a los esteroides, Rev Cub Pediatr, 1976; 48: 533.

Durán S, Cubero O, Aguilar J, y otros: Histología del síndrome nefrótico: Estudio de 155 niños, Rev Cub Pediatr, 1977; 49: 425.

Durán S, López J, Aguilar J, y otros: Ciclofosfamida en el síndrome nefrótico, Rev Cub Pediatr, 1976; 48: 523.

Durán S, Cubero O, Aguilar J, y otros: Causas de muerte en el síndrome nefrótico, Rev Cub Pediatr,1976; 48: 393.

Durán S, Cubero O, Llapur JR, y otros: Atrofia testicular por ciclofosfamida en un niño con síndrome nefrótico, Rev Cub Pediatr, 1975; 47: 661.

Durán S, Lonchong M, Valle A, y otros: Síndrome nefrótico y enfermedad de Hodgkin, Rev Cub Pediatr, 1980; 52: 543.

Durán S, Valle A, Valdés JM, y otros: Patrón de respuesta a la ciclofosfamida en el síndrome nefrótico con lesión mínima de acuerdo con su respuesta a los esteroides, Rev Cub Pediatr, 1980; 52: 508.

Durán S, Valdés M,: Respuesta a los esteroides en el síndrome nefrótico: Rev Cub Pediatr, 1999; 71: 222.

Durán S,: Complicaciones agudas del síndrome nefrótico, Rev Cub Pediatr, 1999; 71: 245.

Durán S, Valle A, Vidal B, y otros: Síndrome nefrótico congénito: Reporte de 6 casos, Resúmenes V Congreso Latinoamericano de Nefrología, Ciudad de La Habana, mayo 22-27. 1982, pg. 71.

Elhence R, Gulati S, Kher V, et al: Intravenous pulse cyclophosphamide: A new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome, Pediatr Nephrol, 1994; 8: 1.

Fernandes PF, Bezerra da Silva G, de Souza Barros FA, et al,: Treatment of steroid-resistant nephrotic síndrome with cyclosporine. Study of 17 cases and literature review, J Nephrol, 2005; 18: 1.

Fujinaga S, Kaneko K, Muto T, et al,: Independent risk factors for chronic cyclosporine induced nephropathy in children with nephrotic syndrome, Arch Dis Child, 2006; 91: 666.

Furness PN, Turner DR, Cotton RE, et al: Bassement membrane charge in human glomerular disease, J Pathol, 1986; 150: 267.

Garin EH, Blanchard DK, Matsushima K, et al: IL-8 production by peripheral blood mononuclear cells in nephrotic patients, Kidney Int, 1994; 45: 1811.

Gellerman J, Querfeld U,: Frequenly relapsing nephrotic syndrome. Treatment with mycophenolate mofetil, Pediatr Nephrol, 2005; 19: 101.

Giani M, Edefonti A, Damiani B, et al: Nephrotic syndrome in a mother an her infant: Relationship with cytomegalovirus infection, Pediatr Nephrol, 1996, 10: 73.

Gordillo Paniagua G, Mota Hernández F, Velásquez Jones L, Síndrome nefrótico idiopático, En: Nefrología Pediátrica.

Gordillo G, Mota F, Velásquez L (Eds), Asociación de Médicos del Hospital Infantil de México, México DF, 1980: 33.

Habib R,: Heterogeneité des syndromes nephrotique a debut precoce du nourrison (syndrome nephrotique "infantile"), Helv Pediatr Acta, 1973; 28: 9.

Habib R,: Les syndrome nephrotique primitif de l´enfant, Press Med, 1971; 79: 1733.

Habib R, Kleinknecht CI, Royer P ,: Les syndrome nephrotique primitive de l´enfant: Classification et etude de 406 obsevations, Arch Franc Pédiatr, 1971; 28: 277.

Hanson MF, Come RD,: Congenital nephrosis with renal arteriolar hypertrophy, Am J Dis Child,1961; 102: 28.

Hogg RJ, Fitzgboands I, Bruick J, et al,: Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. A report from the Southwest Pediatric Study Group, Clin J Am Soc Nephrol, 2006; 1: 1173.

Holmberg C, Antikinen M, Rönnholm K, et al: Management of nephrotic syndrome of te finish type, Pediatr Nephrol, 1995; 9: 87

Hulton SA, Neuhaus TJ, Dillon MJ, et al: Long-termcyclosporine A treatment of minimal change nephrotic syndrome of children, Pediatr Nephrol, 1994; 8: 401.

Hyman LR, Buckholder PM,: Focal sclerosing glomerulopathy with hyalinosis: A clinical and pathologic analysis of the disease in childhood, J Pediatr, 1974; 84: 217.

Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, et al,: Risk factors for cyclosporine-induced tubulointersticial lesions in children with minimal change nephritic syndrome, Kidney Int, 2002; 61: 1801.

International Study of Kidney Disease in Children: Nephrotic syndrome: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at the time of diagnosis, Kidney Int, 1974; 84: 217.

Ito S, Kano K, Ando T , et al: Thiroid function in children with nephrotic syndrome, Pediatr Nephrol, 1994; 8: 412.

Jennette JC, Falk RJ,: Adult minimal change glomerulopathy withacute renal failure, Am J Kidney Dis, 1990; 16: 423.

Kanwar YS, Liu ZZ, Kashisharan N, et al: Current status of thestructural and functional basis of the glomerular filtration and proteinuria, Sem Nephrol, 1991; 11: 390.

Kaplan BS, Wigelsworth FW, Marks M, et al: The glomerulopathy of congenital syphilis: An immune deposits disease, J Pediatr, 1972; 81: 1154.

Kaschula ROC, Uys CJ, Kuitjen RH, et al: Nephrotic syndrome of congenital syphilis: Biopsy study in four cases, Arch Pathol, 1974, 97: 289.

Kaysen CA,: Nonrenal complications of nephrotic syndrome, Ann Rev Med, 1994; 45: 201.

Kaysen CA, Schoenfeld PM,: Albumin homeostasis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dyalisis, Kidney Int, 1984; 25: 107.

Kitano Y, Yusikawa N, Nakamura H,: Glomerular anionic sites in minimal change nephrotic syndrome, and focal segmental glomerulosclerosis, Clin Nephrol, 1993: 40. 199.

Ksiazek J, Wyszynzka T.: Short versus long initial prednisone treatment in steroid responsive nephrotic syndrome, Acta Paediatr, 1995; 84: 889.

Largue C, Laurent J, Belghiti D, et al, :Cyclosporine and idiopathic nephrotic syndrome, Lancet, 1986; 2: 692.

Lowestein J, Schact RS, Baldwin DS,: Renal failure in minimal change nephrotic syndrome, Am J Med, 1981; 20: 227.

Mahan JD, Sisson RS, Vernier RL,: Glomerular bassement membrane anionic charge site changes early in aminonucleoside nephrosis, Am J Pathol, 1986; 125: 393.

Málaga Guerrero S,: Avances en Nefrología Pediátrica, Ann Esp Pediatr, 1999; 50: 315

Matsui A, Makezawa N, Suzuki K,: Neurotoxicity of chlorambucil and cyclophosphamide therapy in steroid dependent and/ or frequently relapsing nephrotic syndrome, Pediatr Nephrol, 1989, 3: C167 (Resumen)

McGovern VJ,: Persistent nephrotic syndrome: A renal biopsy study, Aust Ann Med, 1964; 13: 306.

McKusick VA,: Mendelian inheritance in man: Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked recessive phenotypes, The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1992: 1584.

Mendoza EV, Gaspar A, Coelho-Rosa F et al: Advantage of long term versus short term therapy with prednisone in the steroid resposive nephrotic syndrome, Pediatr Nephrol, 1996; 10: C145 (Resumen)

Mendoza SA, Tune BM,: Management of the difficult nephrotic syndrome patient, Pediatr Clin North Am, 1995; 42: 145.

Mongeau JC, Robitaille PO, Clertmont MJ, et al: Focal segmental glomerulosclerosis (FSG) 20 years later. From toddler to grow up, Clin Nephrol, 1993; 40: 1.

Moreno MA,: Síndrome nefrótico (Folleto): Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana, 1985.

Murphy MJ, Bailey BR, McGiven AR,: Is there an IgM nephropathy?, Aust NZ J Med, 1983; 13: 35.

Myers BD, Guesh A,: Selectivity of the glomerular filtration barrier in healthy and nephrotic humans, Am J Nephrol, 1993; 13: 31.

Nakamura M, Ohnishi P, Okamoto S, et al: Abdominal aortic thrombosis in a patient with nephrotic syndrome, Am J Nephrol, 1998; 18: 64.

Navarro M, Espinosa L, Fitó I, et al: Nephrotic syndrome in the first year of life: Multicenter study, Pediatr Nephrol, 1998; 12: C160, P243. (Resumen)

Niaudet P: Genetic forms of nephritic syndrome, Pediatr Nephrol, 2004; 19:

Palmer BF,: Southwest Internal Medicine Conference: Nephrotic edema-Pathogenesis and treatment, Am J Med Sci, 1993; 306: 53.
Quian RM, Kaiser BA, Deforest A, et al: Response to the varicella vaccine in children with nephrotic syndrome, J Pediatr, 1997; 131: 688.
Rich ARA,: A hitherto undescribed vulnerability of yuxtamedullary glomeruli in the lipoid nephrosis, Bull Johna Hopkins Hosp, 1957; 100: 193.
Sackarkan A, Timmons C, Seikaly MG,: Reversible idiopathic acute renal failure in children with primary nephrotic syndrome, J Pediatr, 1994; 125: 723.
Salabarría J, Magrans C, Durán S, y otros: Selectividad de la proteinuria en pacientes con síndrome nefrótico, Rev Cub Pediatr, 1981; 53: 49.
Sarhan AA, Bahr AM, El-Shenawy F, et al: Study of interleucin-8 in children with primary nephrotic syndrome, Pediatr Nephrol, 1999; 13: C62 P133 (Resumen).
Schnaper HW, Robson AM,: Nephrotic syndrome: Minimal change disease, focal glomerulosclerosis and relate disorders, En: Disease of the Kidney, Fifth edition, Volume II, Schrier RW, Gottschalk CW (Eds), Little Brown & Company, Boston, 1992: 1731.
Shalhoub RJ,: Pathogenesis of lipoid nephrosis: A disorder of T-cell function, Lancet; 1974; 2: 556.
Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, et al, Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome, J Am Soc Nephrol, 2004; 15: 722.
Shanin B, Papadopoulou ZL , Jenis HE,: Congenital nephrotic syndrome associated with congenital toxoplasmosis, J Pediatr, 1974; 85: 366.
Shihab FS,: Cyclosporine nephropathy: Pathophysiology and clinic impact, Sem Nephrol, 1996; 16: 536.
Simón J, Zamora I,: Glomeruloesclerosis segmentaria y focal, En: Avendaño LH (Ed), Nefrología Clínica, Editorial Médica Panamericana, Madrid, 1997: 257.
Smoyer WE, Mandel P,: Regulation of podocyte structure during the development of nephrotic syndrome, J Mol Med, 1998; 76: 172.
Steele RW,: Current status of vaccines and immunoglobuline for children with renal disease, Pediatr Nephrol, 1994, 8: 7.
Tarry WC, Moser J, Makhoul RG,: Peripheral arterial thrombosis in the nephrotic syndrome, Surgery, 1998; 114: 618.
Tarshish HP, Tobin JH, Bernstein J, et al: Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulsclerosis: A report of the International Study of Kidney Disease in Children. Pediatr Nephrol, 1996; 10: 590.
Tune BM, Kirpekar R, Sibley PK, et al: Intravenous prednisolone and oral alkilanting agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: A long-term follow-up, Clin Nephrol, 1995; 42: 1459.
Tune BM, Lieberman E, Mendoza SA: S teroid resistant nephrotic syndrome with focal segmental glomerulosclerosis: A tratable disease, Pediatr Nephrol, 1996; 10: 772.
Valeri A, Barisoni L, Appel GB, et al: Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: A clinicopathologic study, Kidney Int, 1996; 52: 1734.
Van Ditzhuyson O, Benisson F, Dulac Y, et al: Treatment of steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome by chlorambucil: A retrospective study in 49 children, Pediatr Nephrol, 1996; 10: C16 (Resumen)
Vehaskari VM,: Treatment practices of FSGS among north american pediatric nephrologists, Pediatr Nephrol, 1999; 13: 301.
Warshaw BL, Hymes LC,: Daily single-dose and daily reduced-dose prednisone therapy in the nephrotic syndrome, Pediatrics, 1989, 83: 649.
Warshaw BL,: Nephrotic syndrome in childhood, Pediatr Ann, 1994; 23: 1.
Watson AR, Coleman JE,: Dietary management in nephrotic syndrome, Arch Dis Child, 1993; 69: 179.
White RHR, Glasglow EF, Mills RJ,: Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood,1970; 1: 1353.
Williams SA, Makker SP, Grupe WE,: A significant side effect of chlorambucil therapy in children, J Pediatr, 1978; 93: 514.
Winn MP, Approach to the evaluation of heritable diseases and update on familial focal segmental glomerulosclerosis, Nephrol Dial Transplant, 2003;18 (suppl 6): vi14.
Winn MP, Conlon PI, Lynn KL, et al: A mutation in TRCP6 cation chanel causes familial focal segmental glomerulosclerosis, Science, 2005; 308: 1801.
Yi-Yun Y, Melvin T, Sibley R, et al. No evidence for a specific role of IgM in mesangial proliferation of idiopatic proliferation of idiopatic nephrotic syndrome, Kidney Int, 1984; 25: 10

Capítulo 140

Nefritis tubulointersticial

Neri Georgina Campañá Cobas

Las nefritis tubulointersticiales (NTI) también llamadas nefropatías intersticiales y nefritis intersticiales son un grupo heterogéneo de trastornos que afectan en forma primaria o secundaria al intersticio y los túbulos renales, diferenciándose de otras patologías renales que afectan a glomérulos y a los trastornos de la vasculatura renal. El daño glomerular puede ser mínimo o secundario.

El conocimiento de la NTI es básico al diagnosticar a un paciente, debido a que muchas de estas patologías son enfermedades con posibilidad de remisión, esto es, con la posibilidad de estabilizar y revertir este trastorno y así evitar la progresión a la insuficiencia renal terminal; además, muchos de estos procesos son iatrogénicos y pueden ser tratados fácilmente. La presentación clínica de la NTI puede ser aguda o crónica.

Nefritis tubulointersticial aguda

La NTI aguda se define como un patrón de daño renal asociado al deterioro abrupto de la función renal y es la causa del 10 al 20 % de la falla renal en el adulto y del 7 % en el niño, aunque la verdadera incidencia puede ser más elevada, ya que muchos casos presentan recuperación de la falla renal al suspender el posible agente y no se practica biopsia renal.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Riñones normales o incluso aumentados de tamaño, edema intersticial e infiltrado por linfocitos T y monocitos, se observan eosinófilos, células plasmáticas y neutrófilos localizados fundamentalmente en la corteza. En la inmunofluorescencia, el 95 % es negativa, aunque puede existir depósito de C_3 granulares en las membranas basales tubulares en el síndrome de Sjögren y depósitos lineales tubulares de IgG y C_3 asociado a la meticilina.

CAUSA

Aunque la NTI aguda con frecuencia es inducida por fármacos, también se ha descrito asociada a otras enfermedades autoinmunes e infecciosas. Las más comunes de NTI aguda en el niño son la infecciosa y la inducida por fármaco.

- Farmacológicas (las más frecuentes reportadas):
  - Rifampicina.
  - Antiinflamatorios no esteroides (AINE).
  - Meticilina (de poco uso en la actualidad).
  - Fenitoína.
  - Penicilinas y cefalosporinas.
  - Ciprofloxacino y otras quinolonas.
  - Omeprazole.
  - Ciclosporina.
  - Inmunoglobulina intravenosa.
  - Alopurinol.
  - Metales pesados
- Infecciosas:
  - Viral (VIH, etc.).
  - Bacteriana (TB, etc.).
  - Protozoario (malaria, etc.).
  - Pielonefritis aguda.
- Enfermedades autoinmunes:
  - Complicaciones de las glomerulonefritis (lupus eritematoso sistémico, nefropatía por IgA).
  - Vasculitis (Kawasaki, púrpura de Schönlein-Henoch).

    Artritis idiopática juvenil.

    Sarcoidosis.
- Enfermedades malignas:
  - Linfoma.

PATOGENIA

La presencia de linfocitos T en el intersticio renal sugiere un daño mediado por mecanismo inmune. Los modelos experimentales de la NTI indican que tanto la inmunidad humoral como celular están implicados en el daño renal. La inmunidad humoral es importante en algunas NTI por fármacos donde se encuentran IgG y complementos depositados en la membrana basal tubular. La inmunidad celular desempeña un importante papel en la mayoría de las NTI, los infiltrados de linfocitos T, CD4 y CD8 en el intersticio sin evidencia de anticuerpo así lo demuestra.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por una disminución brusca de la función renal con elevación de la creatinina sérica, predominando el cuadro de insuficiencia renal aguda no oligúrica o poliúrica, la oliguria puede desarrollarse en formas más severas, la fiebre en la mayoría de los casos asociada a exantema cutáneo de tipo maculopapulosa, la eosinofilia y la eosinofiluria son hallazgos inconstantes, pero cuando están presentes apoyan el diagnóstico. Existen signos de lesión tubulointersticial como síndrome de Fanconi y acidosis tubular renal.

LABORATORIO

- Aumento de urea y creatinina.
- Acidosis metabólica hiperclorémica, hipercaliemia.
- Aumento de la IgG, eosinofilia.
- Hematuria macroscópica y microscópica.
- Proteinuria que en la NTI por antiinflamatorios no esteroideos puede ser de rango nefrótico.
- Eosinofiluria.
- Cambios bioquímicos como consecuencia de la falla renal aguda y de la disfunción tubular.
- Ecografía: riñones aumentados de tamaño con mala delimitación corticomedular.

Nefritis tubulointersticial crónica

La NTI crónica tiene un comienzo insidioso y puede progresar a la insuficiencia renal terminal y es la causa del 2 al 4 % de los niños que desarrollan insuficiencia renal crónica. Se caracteriza histológicamente por tener fibrosis intersticial, atrofia de las células tubulares con aplanamiento de las células epiteliales y dilatación tubular, áreas con infiltrados de linfocitos y, ocasionalmente, neutrófilos, células plasmáticas y eosinófilos entre el intersticio y el túbulo. A medida que la lesión intersticial crónica evoluciona, las lesiones glomerulares se hacen más evidentes con fibrosis periglomerular, esclerosis segmentaria.

CAUSA

Predominan las alteraciones estructurales renales o de las vías urinarias, que facilitan el desarrollo de inflamación intersticial crónica. La forma severa de la NTI crónica puede ser de causas multifactoriales:

- Idiopática.
- Enfermedades hereditarias (enfermedades poliquísticas, enfermedad quística medular).

- Alteraciones metabólicas (hipercalcemia, nefrocalcinosis, hiperoxaluria, cistinosis).
- Fármacos y tóxicos (analgésicos, cadmio, plomo, ciclosporina, hierbas chinas.
- Inmunológicas (rechazo injerto renal, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögre).
- Infecciones.
- Enfermedades renales obstructivas (tumores, cálculos, reflujo vesicoureteral).
- Síndrome de Bartter.
- Síndrome de TINU (nefritis túbulo-intersticial con uveitis anterior).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La NTI crónica es silente, a no ser que se manifieste por síntomas sistémicos relacionados con la enfermedad primaria o sintomatología inespecífica de insuficiencia renal. Usualmente se presenta con poliuria.

LABORATORIO

En sangre. Urea y creatinina elevada, acidosis metabólica hiperclorémica con anion Gap normal, hipocaliemia.

En orina. Proteinuria de rango no nefrótico y tubular, hematuria microscópica, defecto de la acidificación, patrón de disfunción tubular (acidosis tubular renal distal y proximal), hipostenuria.

Ecografía renal. Los riñones son pequeños e irregulares.

DIAGNÓSTICO

Aunque el cuadro clínico sea muy indicativo de la NTI, el diagnóstico confirmativo requiere la práctica de biopsia renal. Sin embargo, en ausencia de insuficiencia renal importante o ausencia de recuperación de la función renal, se adoptará una conducta expectante.

TRATAMIENTO

Medidas de soporte

Si se determina el agente causal, suspenderlo inmediatamente.

Preservar la función renal en los segmentos que no han sufrido daño irreversible en la NTI crónica y tratar la enfermedad de base.

El uso de esteroides en la NTI aguda queda a ser definido, algunos estudios sugieren el uso diario 1 mg/kg por 4 a 8 semanas y en el caso de severa o crónica darlo por 12 a 18 meses.

El uso de inmunosupresores como la ciclosporina, ciclofosfamida azathioprine tiene poca evidencia en su uso.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con NTI aguda tienen un pronóstico bueno, recuperan la función renal en semanas o meses después de la falla renal aguda. En la NTI crónica es menos favorable el pronóstico, con riesgo de progresión hacia la enfermedad renal crónica terminal.

NTI aguda asociada a infecciones

La NTI de origen infeccioso en la mayoría de los casos se trata de pielonefritis aguda, son difíciles de diagnosticar, pues los síntomas son inespecíficos. Son la primera causa de NTI en pediatría. El diagnóstico solo se sospecha cuando se ha deteriorado la función renal.

CAUSA

- Bacterias (estreptococo, neumococo, difteria, *Salmonella typhi, Legionella, Campilobacter, Estafilococo, Yersenia).*
- Virus (Epstein-Barr, citomegalovirus, rubéola, Hantan virus, inmunodeficiencia humana, herpes simple).
- Otros (leptopirosis, toxoplamosis, micoplasma, lepra, histoplasmosis, infestación por nemátodos).

Las infecciones pueden producir NTI por 2 mecanismos: invasión de los organismos al parénquima renal, produciendo infección local e inflamación, esta NTI responde a la terapia específica de la infección de base (leptospira, micobacterias, citomagalovirus, hantavirus, histoplasmosis), y el otro mecanismo es la inflamación intersticial reactiva sin evidencia de infección directa del organismo en el intersticio renal (estreptococo, brucelosis, mycoplasma, *Samonella, Treponema palidum, Yersinia,* VIH, rubéola).

Las NTI asociadas a infecciones son autolimitadas y no requieren más que el tratamiento de la infección. La función renal se recupera en 2 a 3 meses.

NTI aguda por fármacos

La NTI aguda asociada a fármacos es la segunda causa de NTI aguda en el niño a diferencia de los adultos que es la primera causa, representando un elevado porcentaje de fracaso renal agudo en la práctica clínica. Los medicamentos más frecuentemente implicados son antibióticos y los antiinflamatorios no esteroideos, pero cualquier medicación puede ser responsable de esta entidad.

CAUSA

- Antibióticos (amoxicilina, ampicilina, meticilina, cefalosporina, ciprofloxacina u otras quinolonas, trimetropin, rifampicina).
- Antiinflamatorios no esteroideos (indometacina, naproxeno, ibuprofeno, paracetamol, diclofenaco, piroxican).
- Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, valproato sódico).

- Otros medicamentos (alopurinol, anfetaminas, cimetidina, omeprazol, ciclosporina, loratadina, haloperidol, imipramina, interferon, medio de contraste).

Es difícil probar que un medicamento es causante de la NTI tanto en niños como en adultos. Los síntomas pueden empezar en cualquier momento después de tomar el medicamento, pero suele iniciarse a las 2 semanas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica clásica es fiebre, rash, eosinofilia, hematuria, proteinuria, eosinofiluria, en ocasiones, elevación de las enzimas hepáticas y en la gran mayoría de casos, esta lesión renal da lugar a un fracaso renal agudo, que aunque generalmente no es oligúrico, puede ser grave y precisar tratamiento sustitutivo con hemodiálisis.

La NTI aguda por fármacos es una reacción idiosincrática y es difícil predecir qué paciente la va a presentar, no se han identificado factores de riesgo, puede ocurrir por cualquier vía de administración del medicamento (intramuscular, oral, intravenoso o rectal) y no depende de la duración del tratamiento. Los antiinflamatorios no esteroideos producen NTI con proteinuria grave en rango nefrótico, es más frecuente en adultos que en niños, pero el mayor uso de estos medicamentos en pediatría puede aumentar su frecuencia.

La lesión renal se basa en un mecanismo de hipersensibilidad al fármaco que estimula una respuesta inmunitaria mediada por células. Esta reacción provoca una infiltración intersticial por linfocitos T, monocitos, células plasmáticas y eosinófilos.

TRATAMIENTO

Indentificación del fármaco causal y su retirada inmediata, que muchas veces, sobre todo en pacientes polimedicados resulta difícil e incluso imposible.

El tratamiento con esteroides ha generado controversia, pero diversos estudios sugieren que el uso precoz de estos, ejerce efecto favorable asegurando la recuperación completa de la función renal al impedir que el infiltrado intersticial característico se transforme progresiva e irreversiblemente en zonas de fibrosis, que constituye la base histológica de la insuficiencia renal crónica.

Bibliografía

Mejia MM. Enfermedad túbulo-intersticial. En Treviño. Tratado de Nefrología 2005:687-731

Restrepo de Rovetto C. Nefritis tubulo-intersticial. En Gordillo Paniagua G., Exeni AR. Y De la cruz J. Nefrología Pediátrica. España. 2 ed. Elsevier. 2003; 319-27.

Fort J, Morlans M. Nefritis intersticial. Normas de actuación clínica en Nefrología. 2001:155-64.

Tubule-interstitial nephritis. Charter 8. En: Rees L, Webb NJA, Brogan PA. Paediatric nephrology. Oxford New York 2007:104-7

Pérez C, Otero A, Esteban J, Armada E. Toxicidad hepática, renal y neurologica por AINES. Nefrología 2000;20:89-90.

Pons R, Escutia B. Vasculitis por ciprofloxacino con afectación cutaneo y renal. Nefrología 2001;21:209-12

Alonso A, Ortiz R. Nefritis intersticial aguda por alopurinol. Nefrología 1996:463-64

Torregrora E, Rovira RE, Calvo C, Hernandez-Jaras J, Maduell F, García H. Nefritis intersticial aguda por omeprazol. Nefrologia 2004:61-3

Coca SG, Perazella MA. Early steroid treatment for drug-induced acute interstitial nephritis. Nat Clin Pract Nephrol 2008; 4:298-9.

González E, Praga M, Grupo Madrileño de nefritis interticiales. ¿Cuándo tratar con esteroides a los pacientes con nefritis intersticial aguda por fármacos? Nefrología 2009; 29:95-8.

Appel Gb. The treatment of acute interstitial nephritis. More data at last. Kidney Int 2008; 73:905-7.

Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. Kidney INT 2001; 60:804-17.

Capítulo 141

Enfermedades hereditarias

Mercedes Morell Contreras, Clara Zayda Álvarez Arias

Síndrome de Alport

El síndrome de Alport es la enfermedad renal hereditaria más frecuente caracterizada por la aparición familiar en generaciones sucesivas de nefritis progresiva por cambios ultraestructurales de la membrana basal glomerular, sordera neurosensorial y defectos oculares.

Dickinson en 1875, reportó hematuria en una familia durante 3 generaciones. Los mismos reportes fueron hechos por *Guthrie* seguido por los estudios de *Hurts* en 1902, hasta que finalmente *Alport* en 1927, encontró miembros de una familia con hematuria, albuminuria y azoemia.

Ha sido reportado esta entidad en pacientes de todos los orígenes étnicos y geográficos. Frecuentemente los varones afectos presentan afectación renal severa que los lleva a la insuficiencia renal crónica terminal antes de la cuarta década de la vida.

Generalmente, esta nefropatía está ligada a la región q22 del brazo largo del cromosoma X, principalmente mutaciones en el gen COL4A5. La ausencia parcial o total de cadena alfa 5 impide secundariamente la incorporación de la cadena alfa 3 y alfa 4, lo que da lugar a una superestructura molecular alterada, que se traduce morfológicamente por anormalidades

ultraestructurales de la lámina densa, membrana basal glomerular y modificaciones de la permeabilidad capilar que explica la proteinuria y la hematuria

Al nivel del oído existe pérdida secundaria de células epiteliales y neuronas del ganglio espiral, lo que origina la hipoacusia. Al nivel ocular podemos encontrar debilidad de la cápsula y protrusión cónica anterior del cristalino.

En 10 % de los casos, esta enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo, debido a mutaciones de los genes COL4A3 y COL4A4 en cuyo caso las mujeres padecen la enfermedad con todas sus consecuencias. En otro 10 % de los casos, no existe historia familiar y se deben a mutaciones de novo que afectan el gen COL4A5, aunque también afectan al COL4A3 y COL4A4.

HISTOPATOLOGÍA

La estructura molecular de la membrana basal es muy compleja y tiene diferentes componentes: células endoteliales, células epiteliales. Varias glucoproteínas constituyentes macromoleculares (colágena tipo IV, laminina, entacnina, fibronectina y proteinoglicanos).

La colágena tipo IV es el componente principal que forma la red de las membranas basales de los mamíferos, su estructura supramolecular da tono y fuerza a la basal y constituye un andamio sobre el que se apoyan, acomodan y engarzan los demás constituyentes macromoleculares.

La unidad macromolecular de la colágena IV, es el protómero que está compuesta por el trenzamiento de 3 cadenas alfa, cada una de ellas con 3 dominios estructurales. El dominio aminoterminal 7S también llamado cola, la región media o largo dominio helicoidal triple y un dominio globular no colágeno ONC1 llamado cabeza. Los protómeros se asocian entre sí por medio de puentes disulfuros, cabeza con cabeza para formar dímeros (homodímeros o heterodímeros), si las cadenas alfa de cada uno de los monómeros son iguales o diferentes pueden constituir tetrámeros.

Se han identificado 6 genes que codifican estas cadenas y se disponen en pares en 3 cromosomas diferentes. Las cadenas alfa 5 y 6 son codificadas por los genes COL4A5 y COL4A6, que se encuentran en el brazo largo del cromosoma X.

Los genes COL4A3 y COL4A4 codifican las cadenas 3 y 4 presentes en el cromosoma 2. Las cadenas alfa 1 y alfa 2 están codificadas por los genes COL4A1 y COL4A2 los cuales se ubican en el cromosoma 13.

Los diferentes tipos de colágeno tipo IV codificados por estos genes se asocian, de distintas formas, en los diversos tejidos del organismo. Las cadenas alfa 3, alfa 4, alfa 5 y alfa 6 están más restringidas al glomérulo, oído interno, ojo, pulmón y túbulo seminífero.

En la membrana basal hay 2 entramados de colágeno tipo IV, uno formado por cadenas alfa 1 y 2 más abundantes en la capa subendotelial y otro por cadenas alfa 3, alfa 4 y alfa 5 en la lámina densa.

La anormalidad primaria en el síndrome de Alport reside en el gen de la cadena alfa 5 (COL4A5) y consiste en mutaciones dispersas a lo largo de los 51 axones de este gen. El cambio de un solo aminoácido es suficiente para afectar la función de la cadena, particularmente si afecta a la glicina de la tripleta Gly-X-Y, así estos cambios podrían limitar la incorporación de las restantes cadenas y alterar las estructuras de la membrana basal glomerular.

Estas mutaciones aclaran en parte lo que sucede en un gran número de familias con síndrome de Alport, cuya trasmisión está ligada al cromosoma X, sin embargo es factible que otras familias con esta misma trasmisión tengan la alteración en otro gen en el mismo cromosoma X.

En cuanto a la trasmisión autosómica recesiva y dominante se plantea que los genes responsables son los que codifican para las cadenas alfa 3 y alfa 4 que se localizan en el cromosoma 2.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los cambios observados al microscopio óptico son inespecíficos e incluyen proliferación mesangial, glomeruloesclerosis, infiltrado intersticial con células espumosas y a veces proliferación extracapilar.

La inmunoflorescencia es negativa.

El hallazgo más característico se observa al microscopio electrónico y consiste en la apariencia irregular de la membrana basal glomerular y a veces de la tubular. Al nivel de la lámina densa se interponen zonas de aspecto normal con otras ensanchadas, adelgazadas o de aspecto laminar.

Durante la evolución de la enfermedad dichas alteraciones progresan. Hacia los 30 años el 90 % de los glomérulos de pacientes varones presentan esta alteración.

PATOGENIA

El suceso inicial está constituido por la mutación genética heredada o de “novo”, ya que existen algunos casos esporádicos donde no existen antecedentes familiares. La red de colágena con superestructura molecular anormal y que funcionalmente se manifiesta por alteración de la permeabilidad de la pared glomerular capilar permitiendo el paso de moléculas proteicas y células sanguíneas, principalmente eritrocitos. La ausencia de proteinuria en pacientes con nefropatía incipiente se explica por la reabsorción tubular.

La eritrocituria, observable en fases tempranas del padecimiento, aún no tiene una comprobación morfológica y la hipótesis más aceptada es que se deba a la presencia

de segmentos de asas capilares glomerulares con ausencia de membrana basal o por su ruptura en ciertos puntos.

La proteinuria puede estar ausente durante los primeros 5 años de diagnóstico de la enfermedad, la nefropatía progresa y la proteinuria se hace cada vez mayor hasta alcanzar un rango nefrótico, aparece hipertensión arterial y se inicia la insuficiencia renal, que evoluciona a estadios terminales hacia la tercera década de la vida.

Morfológicamente, la membrana es cada vez más gruesa y heterogénea, la matriz mesangial aumenta progresivamente e irregularmente con cierto grado de proliferación celular también irregular, por lo que se puede observar lesión segmentaria esclerosante, que al progresar, produce fibrosis glomerular global.

La glomeruloesclerosis en el síndrome de Alport tiene peculiaridades y se considera que la mutación que afecta al gen tiene efectos secundarios en la distribución de otros constituyentes de la membrana basal y su posterior redistribución conforme el daño hístico avanza.

La no progresión de la nefropatía en las mujeres portadoras del gen anormal se explica por la hipótesis de Lyon, en la que la afectación de uno de los cromosomas X es nulificado por el otro cromosoma X.

FORMAS CLÍNICAS

- Forma clásica ligada al cromosoma X por mutaciones del locus COL4A5.
- Forma autosómica recesiva por mutaciones en el locus COL4A3 o COL4A4. Se sospecha en pacientes afectos sin historia familiar de la enfermedad.
- Forma autosómica dominante. Más rara.

CUADRO CLÍNICO

Afectación renal. La hematuria es el signo más constante y temprano de la enfermedad. En niños comienza en la primera década de la vida. Puede existir hematuria microscópica asintomática y/o proteinura persistente o episodios de hematuria macroscópica recurrente precipitados por episodios de infecciones respiratorias altas.

En las niñas heterocigóticas, la hematuria suele ser intermitente.

La proteinuria aumenta con la progresión de la enfermedad pudiendo desarrollar un síndrome nefrótico. Inicialmente no se encuentra hipertensión arterial ni afectación de la función renal, pero con el tiempo ambos conducen a la IRC en un promedio de 35 años, que se puede prolongar en algunas familias, lo cual depende de las diferentes alteraciones observadas en el gen de la cadena alfa 5.

Afectación extrarrenal

- Defecto de audición de percepción por alteración neurosensorial, que puede progresar a la sordera. Existen casos de sordera sin nefropatía y viceversa.
- Alteraciones oculares: Lenticono, que provoca miopía progresiva, esferofaquia, cataratas, erosiones corneales y perimaculares en la retina por lesiones de las membranas de Brush y Descemet.
- Leiomatosis difusa en pacientes con deleciones de los genes COL4A5 y COL4A6, que afecta al esófago, árbol traqueobronquial y aparato genital, lo cual provoca disfagia, epigastralgia bronquitis a repetición, tos, hipertrofia de genitales y disnea.
- Otras: Hiperprolinemia, hiperaminoaciduria, ictiosis, deficiencia de IgA, megatrombocitopenia y disfunción plaquetaria en familias con herencia autosómica dominante.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se sospecha ante la historia de insuficiencia renal y/o sordera. Actualmente se preconiza el estudio inmunohistoquímico de la cadena alfa 5 en piel normal, así como el análisis genético para un diagnóstico más preciso y un consejo genético oportuno en las familias afectas.

El diagnóstico prenatal se puede realizar por métodos moleculares indirectos.

El diagnóstico diferencial se haría con las siguientes enfermedades:

- Glomerulopatia por depósitos de IgA.
- Enfermedad de la membrana basal fina.
- Glomerulonefritis difusa aguda posinfecciosa.
- Hematuria familiar benigna heredada con carácter autosómico dominante sin progresión a la IRC terminal.

PRONÓSTICO

El pronóstico del síndrome de Alport depende del sexo. Se reportan en las mujeres únicamente hematuria microscópica y no evolucionan a la insuficiencia renal; sin embargo, los varones llegan a la IRC terminal.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento específico y, por lo tanto, se limita como en otros casos de insuficiencia renal progresiva al control de los factores de progresión de la IRC.

El uso de los convertidores de la enzima de conversión de la angiotensina II ha dado buenos resultados, así como la dieta hipoproteica y el control de la hipertensión arterial, de las infecciones y de la

hipercolesterolemia, factores que retardan la progresión de la enfermedad hacia los estadios dialíticos dependientes. La terapia génica para la transfección del gen normal de la cadena alfa ha creado expectativas, pero requiere aún mayores conocimientos de la patofisiología de la enfermedad.

Los pacientes transplantados pueden desarrollar una nefritis antimembrana basal glomerular, que puede dar al traste con la vida del injerto a los 2 años del implante.

ASESORAMIENTO GENÉTICO

Es importante tener en cuenta las características de las nefropatías hereditarias con el objetivo de proporcionar una orientación genética a los miembros de las familias afectadas. El riesgo para que la descendencia de una madre portadora del síndrome nazca afecto es significativo. En estos casos, el único signo encontrado es una hematuria microscópica, con proteinuria o sin ella y el pronóstico a largo plazo dependerá del sexo de sus hijos, que en el caso de ser hembras tendrán un buen pronóstico, pero por el contrario, si es un varón, su evolución será desfavorable hacia la insuficiencia renal terminal.

En el caso de las parejas en las cuales el cónyuge masculino es el que padece la enfermedad, el consejo genético no debe pasarse por alto, ya que existe la posibilidad de que la afección se trasmita de forma autosómica dominante. Se han reportado familias donde todos los hijos varones han desarrollado una uremia a corto plazo.

Las decisiones en estos casos deben ser tomadas por los miembros afectados, después de recibir un asesoramiento genético adecuado.

Nefropatía por membrana fina

La enfermedad de membrana basal fina no recibió su denominación hasta 1985 en que *Dische* la describió considerándola como una variante de la enfermedad de Alport, pero sin manifestaciones extrarrenales. Estudios genéticos han mostrado que la causa de la enfermedad es una mutación en el cromosoma 2 con afectación del gen COL4A3 y COL4A4, fibronectina y lámina 2 excluidas por recombinación, estos resultados sugieren que esta enfermedad trasmitida de forma autosómica dominante generalmente tiene heterogéneas bases genéticas, teniendo un pronóstico excelente al no evolucionar a un daño renal irreversible, aunque requiere un seguimiento prolongado en muchos casos para descartar el síndrome de Alport.

Clínicamente se caracteriza por episodios recurrentes de hematuria macroscópica o una hematuria microscópica persistente en ausencia de hipertensión, proteinuria, daño renal importante y mínimos cambios en la función renal.

Histológicamente se define por los hallazgos en los estudios realizados por microscopia óptica y de inmunoflorescencia. En algunos casos, el microscopio electrónico pone de manifiesto un adelgazamiento extremo de la membrana basal del glomérulo, pero en otros la amplitud es normal.

Esta nefropatía, observada tanto en el niño como en el adulto, es causa relativamente frecuente de hematuria microscópica. El pronóstico se considera benigno. Los pacientes con esta afección tienen antecedentes familiares de hematuria en el 40 % de los casos (hematuria familiar benigna).

En los casos familiares se debe realizar el diagnóstico diferencial con la nefropatía familiar con sordera o síndrome de Alport.

Se ha reportado en casos aislados presencia de proteinuria significativa y la progresión a la IRC en pacientes adultos con membrana basal fina.

Bibliografía

Barrat TM,Avner ED,Harman WE. Congenital and inherited disease.In Pediatric Nephrology. Fourth Edition, Willian &Wilkins, Pennsilvania, USA.1999(475-495).

Malaga-Guerrero S: Glomerulopatía. En: Gordillo Paniagua G, Exeni R, De La Cruz J. Nefrología Pediátrica, 2da edición, Elsevier Science. España. 2003; 123-131.

Hernández Marrero D, González Rinne A y Salido Ruiz E. Hematuria familiar. En: García Nieto V, Santos F. Nefrología Pediátrica. 2da. Edición, Madrid; Aula Médica 2006; 399-405.

Bergstein JM. Estados que se asocian de modo especial con hematuria. En: Behrman RE., Kliegman RM., Jenson HB. Nelson Tratado de Pediatría (II) México. Mcgraw-Hill Interamericana de España, S,A.U. Décimo sexta edición. 2001. 1723-1726.

Rodriguez Hernández AP y Marrero Miranda D. Enfermedades renales quísticas y hereditarias. En Lorenzo Sellarés VL, Torres Ramírez A, Hernández Marrero D, Ayus JC. Manual de Nefrología. 2da. Edición. Ediciones Harcourt. 2002. España. 160-162.

Franco JF, Mirapeix VE, Campistol PJ, y col: Nefropatías Glomerulares secundarias .En su Medicina Interna de Farreras Rozman.14th Edición. Editora Harcourt, Madrid, 2000.(1234-1235).

Brenner BR,Mackenzei SI: Inherited Disease, in The Kidney, Ed,BM,Brenner, 15th Edition. Philadelphia, Saunders, 1995, (1456- 1460).

Meneguello JR, Fanta EN, Paris EM,.Enfermedades renales hereditarias En: Pediatría. Editora Panamericana,,5th Edición.1997(543-550),Tomo II.

Dische FE, Weston MJ, Parson V: Abnormally thin glomerular basement membranes associated whith haematuria, proteinuria or renal failure. Am J Nephrol.1985; 5: 108-109.

Abe S,Amagasaki Y,Konishi K,et al. Thin basement membrane sindrome in adults.J Clin Pathol. 1997: 40 .318-322.
Santa Cruz M.: Síndrome de Alport .Trabajo de Terminación del Diplomado en Nefrología Pediátrica.1999.
Temas de Nefrología .T-2.Ciudad de la Habana. ed Ciencias Medicas, 1991:89-104.
Baldwin DS.Compromiso renal en enfermedades sistémicas y heredofamiliares Nefrología T-1 Massry SG, Glassock R. Ed Científico Técnica.1985: 78-657.
Gubbler MC and Tcalicova F. Syndrome and other familial haematurias. En: Paedriatric Nephrology. 2002. ESPN Handbook. 208-212.
Zalba J, Martini RJ y Carmona NS. Hematuria. En: Nefrología Pediátrica. 2008, 2da. Edición. Fundasap. Buenos Aires Argentina. 98-107.
Rees L, Webb Nicholas JA, Brogan PA. Inherited renal diseases and sydromes. En: Paedriatric Nephrology. 2007. Oxford University Press. 2007. 173-184.

Capítulo 142

Enfermedades tubulares

Mercedes Morell Contreras, Santiago Valdés Martín, José Florín Yrabién

Las enfermedades tubulares son aquellas en las que existe un trastorno tubular con escasa o ninguna afectación glomerular inicial. Estas pueden ser simples o complejas o primarias o secundarias. Existen muchos intentos de clasificación de estas enfermedades, pero debido a su complejidad, preferimos hacer una descripción de las más frecuentes e importantes y que son:

- Hiperaminoaciduria.
- Acidosis tubular renal.
- Síndrome de Fanconi y Cistinosis.
- Diabetes insípida nefrogénica.
- Trastornos en la regulación de electrólitos.
- Trastornos en la absorción del P y vitamina D.

Hiperaminoacidurias

Los aminoácidos presentes en el filtrado glomerular se reabsorben, normalmente, casi por completo a lo largo del túbulo proximal, aunque la excreción urinaria de aminoácidos es mayor en el niño que en el adulto. Los únicos aminoácidos normalmente excretados en cantidad apreciable son: histidina, glicina y serina. La reabsorción tubular de aminoácidos se efectúa por un proceso de transporte activo específico. Existen sitios diferentes de transporte para aminoácidos aislados o para grupos de aminoácidos, con mecanismos de inhibición competitiva o no competitiva para dicho transporte. Los sistemas de transporte comunes para más de un aminoácido se han identificado gracias a los hallazgos encontrados en pacientes con aminoacidurias genéticas específicas. En muchos casos, la absorción de aminoácidos en la mucosa intestinal parece alterarse simultáneamente con el transporte tubular renal, lo cual señala la existencia de mecanismos de transporte análogos en ambos órganos. Los distintos sistemas son:

- Un primer sistema afecta a los *aminoácidos dibásicos (lisina, arginina y ornitina)*. Este sistema parece deficiente en la *cistinuria*, trastorno hereditario que conduce a un defecto de reabsorción tubular renal de dichos aminoácidos dibásicos y de cistina, y en la llamada *hiperaminoaciduria dibásica*, de la que existen 2 tipos: la aminoaciduria dibásica simple, en la que existe una excreción aumentada de lisina, arginina y ornitina, sin hiperexcreción de cistina; y la llamada *intolerancia lisinúrica a las proteínas*, en la que el defecto fundamental es una anomalía del transporte de aminoácidos catiónicos en la membrana basolateral de las células epiteliales intestinales y renales, debido a mutaciones del gen SLC7A7, que codifica el transportador de aminoácidos γ^+ LAT-1 (γ^+L amino acid transporter-1").
- Un segundo mecanismo de transporte es utilizado por los *aminoácidos dicarboxílicos (ácido glutámico y ácido aspártico)*. Las anomalías de este sistema son muy poco frecuentes.
- Un tercer sistema de transporte afecta a *los iminoácidos (prolina e hidroxiprolina)* y a la glicina. Está específicamente alterado en la llamada *iminoglicinuria familiar*. La glicina puede también reabsorberse por un sistema independiente, ya que existe un síndrome de hiperglicinuria aislada, sin iminoaciduria acompañante.
- Un cuarto sistema de transporte afecta al conjunto de *aminoácidos neutros* (excluyendo la glicina y los iminoácidos) y aparece específicamente deficiente en la enfermedad de Hartnup. En el síndrome de malabsorción de metionina (oasthouse syndrome) existe un defecto específico, renal e intestinal, de absorción de metionina, acompañado de la excreción de grandes cantidades de ácido α-hidroxibutírico, producto de degradación de la metionina, que se forma en el intestino por acción bacteriana.
- Finalmente, existe un transporte común para l*os compuestos α-aminados (taurina, α-alanina, α-aminobutírico)*. El defecto de este transporte daría origen a una â-aminoaciduria con hipertaurinuria, aún no descrito en el ser humano. Sin embargo, se deduce la existencia de dicho sistema de transporte por las características de la hiperaminoaciduria cuando existe una inhibición competitiva de este en pacientes con α-alaninemia.

CLASIFICACIÓN

Cuadro 142.1. Clasificación de las hiperaminoacidurias

Enfermedad	Aminoácido afectado	Herencia	Prevalencia	Manifestaciones clínicas
I. Aminoaciduria catiónica				
Cistinuria clásica	Cistina, lisina, ornitina, arginina	Autosómico recesivo 1:15 000	1:7 000	Urolitiasis
Cistinuria aislada	Cistina	Autosómico recesivo	Raro	Benigna
Aminoaciduria hiperbásica tipo II	Lisina, arginina, ornitina	Autosómico recesivo	1: 60 000 Finlandia	Malnutrición, convulsiones, coma.
II. Aminoaciduria neutral				
Harnut	Alanina, serina, triptofano, Valina, leucina, fenilalanina.	Autosómico recesivo	1.20 000	Rash cutáneo, ataxia, retardo mental, pelagroide, t.psiq.
III-Iminoaciduria				
Glicinuria	Prolina,glicina	Autosómico recesivo	1:15 000	Benigna
IV-Aminoaciduria				
Dicarboxílica	Glutamato, aspartato	Autosómico recesivo	1:29 000 Francocanadiense	Benigna

Acidosis tubular renal

Las situaciones de acidosis metabólica de origen renal sin disminución del filtrado glomerular, tienen como base una afectación selectiva de los mecanismos tubulares de acidificación y/o de reabsorción de bicarbonato, y se agrupan bajo el epígrafe de síndromes de acidosis tubular renal. Estos pueden tener un carácter primario, por defecto intrínseco de la célula tubular renal, o secundario a otras enfermedades, en las que uno de sus trastornos sería la disfunción en el proceso de acidificación renal.

Los mayores avances en el conocimiento de las ATR han tenido lugar en los últimos años, en función de una mejor comprensión del mecanismo fisiológico de acidificación renal. Se ha precisado que el amplio concepto inicial de la ATR no define una enfermedad simple, sino más bien un grupo heterogéneo de trastornos con fisiopatología variable y manifestaciones clínicas diversas.

Las alteraciones de la acidificación renal pueden ser consecuencia de:

- Defectos intrínsecos primarios de las células tubulares específicas.
- Disfunciones tubulares segmentarias, que no implican inicialmente los mecanismos de acidificación, pero que progresivamente pueden llegar a alterarlos de forma irreversible.
- Alteraciones hormonales o de la composición electrolítica, general o intratubular, como agentes intermediarios y moduladores de la acidificación renal.
- Descenso de la masa renal funcionante, capaz de producir un trastorno en la acidificación de la orina, aún estando intactas las funciones intrínsecas de la célula tubular, conservados los agentes extrarrenales moduladores y en ausencia de reducción del filtrado glomerular.

Concepto. Se aplica el nombre de acidosis tubular renal (ATR) a un grupo de enfermedades caracterizadas por un defecto en la reabsorción proximal de bicarbonato, en la formación de ión hidrógeno o ambas, y que se caracteriza por: acidosis metabólica, hipercloremia y anión GAP normal.

Acidosis tubular renal distal.Tipo I

Se designa como tipo I, pues fue la primera en describirse. Se caracteriza por la incapacidad para diminuir el pH urinario por debajo de 5,5 bajo el estímulo de una acidemia sistémica. El mecanismo patogénico depende de la incapacidad del túbulo distal para secretar H+ ya sea por un defecto primario del sistema transportador (defecto secretorio) o secundario por defecto dependiente de voltaje o defecto de gradiente.

FISIOPATOLOGÍA

El pH urinario es inapropiadamente elevado, superior a 5,5 a pesar de coexistir una acidosis metabólica sistémica a diferencia de la ATR proximal, la excreción urinaria de HCO_3 es baja y no sobrepasa el 5 % de la cantidad filtrada. Estas características fisiopatológicas no se cumplen, sin embargo, en lactantes y niños pequeños con ATR distal. El resultado es un balance positivo de radicales ácidos del que se derivan todos las complicaciones clínicas y biológicas de la enfermedad.

La movilización del calcio de los huesos, que actúa como tampón debido a la acidemia existente produce una hipercalciuria, la que con la hipocitraturia consecutiva a la disminución de la producción de citrato en el tubuli proximal por la acidosis, hace que el calcio se precipite dando lugar a la nefrocalcinosis, la que puede llevar a la IRC por grave daño glomerular.

Por otra parte, la disminución del potasio en sangre consecutivo al hiperaldosteronismo existente produce un síndrome poliúrico-polidípsico. Al mismo tiempo, los trastornos del metabolismo del calcio y la acidemia persistente conlleva a un retardo en el crecimiento, lo que asociado a la hipofosfatemia existente producirá las manifestaciones clínicas del raquitismo, todo lo cual permite explicar la expresión clínica de este complejo proceso.

Cuadro 142.2. Clasificación

ATR distal primaria o idiopática:
- Persistente :
  - Forma clásica (esporádica o con herencia autosómica recesiva o dominante).
  - Con sordera nerviosa (herencia autosómica recesiva).
  - Asociada a pérdida de HCO_3 (lactantes y niños pequeños).
  - Formas incompletas.
- Transitoria (lactantes).

ATR distal secundarias a enfermedades genéticas o adquiridas:

- Transitorios del metabolismo mineral: Hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo hipercalcémico, intoxicación por vitamina D, raquitismo hipofosfatémico familiar, hipercalciuria idiopática familiar con nefrocalcinosis, enfermedad de Fabry.
- Enfermedades autoinmunes: LES, artritis reumatoide, tiroiditis, hepatopatías, síndrome de Sjogren.
- Estados de hiponatruria: Cirrosis hepática, síndrome nefrótico.
- Drogas y tóxicos: Anfotericin B, sales de litio, tolueno, ciclamato, fenacetina, alcohol, ciclosporina A.
- Enfermedades renales: Trasplante renal, riñón en esponja, uropatía obstructiva.
- Enfermedades genéticas: Osteoporosis, síndrome de Ehlers-Danlos, ovalocitosis hereditaria, sicklemia, enfermedad de Wilson, intolerancia a la fructuosa con nefrocalcinosis, hiperoxaluria primaria tipo I, eliptocitosis, síndrome de Marfan, osteopetrosis, deficiencia de anhidrasa carbónica.
- Enfermedades endocrinas: Hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita con pérdida salina.
- Varios: Lepra, enfermedad de Hodgkin, TB.

CUADRO CLÍNICO

La forma primaria se presenta a partir de los 2 años, aunque a veces la sintomatología ya está presente desde las primeras semanas de vida: vómitos, poliuria, deshidratación y falta de ganancia ponderal. El raquitismo nunca se observa en la primera infancia y sí tras muchos años de evolución sin tratamiento. La nefrocalcinosis puede ser un hallazgo precoz por ultrasonido renal.

También se pueden observar urolitiasis, debilidad muscular, parálisis fláccida por hipopotasemia.

Se pueden observar crisis de deshidratación, colapso circulatorio, arritmias cardíacas, dificultad respiratoria, letárgica o coma. La acidosis metabólica es hiperclorémica, con potasio disminuido, se observa hipercalcemia transitoria en recién nacidos y lactantes.

El filtrado glomerular suele disminuir por la nefrocalcinosis (daño renal). El pH urinario es mayor de 5,5.

La acidez titulable y el amonio están disminuidos.

También presentan hipercalciuria e hipocitraturia con precipitación de calcio en el riñón y vías urinarias.

PRONÓSTICO

Cuando el diagnóstico es tardío no puede evitarse la progresión a la enfermedad renal crónica.

Cuando el diagnóstico y el tratamiento es precoz el pronóstico es excelente.

TRATAMIENTO

La corrección de la acidosis puede lograrse con la administración de bicarbonato de sodio o citrato de sodio (solución de Sohl). En lactantes y preescolares puede iniciarse con 3 mEq/kg/día o aumentar a intervalos de 2 a 4 días hasta lograr normalizar el bicarbonato plasmático.

Se usa bicarbonato o citrato para compensar la producción endógena del ión hidrógeno.

La terapia de la acidosis usualmente corrige las pérdidas de K y la hipocalemia, pero algunos pacientes requieren suplementos permanentes de potasio. En pacientes sin tratamiento, la intensidad de la deficiencia de potasio puede provocar insuficiencia respiratoria, lo cual obliga a la corrección parenteral administrando 2 a 3 mEq/kg.

La nefrocalcinosis se puede presentar desde sus primeros meses de vida e invariablemente a los 4 años de edad en pacientes no tratados o en los que reciban menos de 3 mEq/kg./día de bicarbonato. La mejoría de la acidosis reduce la hipercalciuria (como la hipocitraturia) y puede utilizarse como guía del efecto de la terapia.

Debe lograr el control del crecimiento, mantener una función renal normal y corregir la hipercalciuria. La sobrecorrección provoca una expansión del volumen del espacio extracelular y mantiene paradójicamente la hipercalciuria.

En situaciones de desequilibrio hidroelectrolítico grave hay que evitar la hipopotasemia asociada a la

acidosis metabólica severa, pues la administración elevada de HCO_3 agrava la hipopotasemia. Pueden existir manifestaciones de tetania, por lo cual se recomienda tratar con gluconato de calcio.

Acidosis tubular renal proximal.Tipo II

Puede verse como una entidad primaria, idiopática y no asociada a otra anormalidad tubular y puede adoptar un carácter transitorio o permanente. Más frecuentemente se acompaña de otras anomalías tubulares en el contexto del síndrome de Fanconi o está causado por la administración de drogas o tóxicos.

Se caracteriza por una disminución del umbral de reabsorción de HCO_3 superior al 15 %. En pacientes no tratados con acidosis severa, se puede encontrar un pH urinario ácido, pues cuando el HCO_3 sérico es inferior al nivel del umbral, es reabsorbido en forma completa por el túbulo.

Puede ocurrir en forma aislada (forma primaria) o como parte del síndrome de Fanconi donde además de la bicarbonaturia hay pérdida urinaria de fosfatos, aminoácidos, glucosa, citrato, calcio y proteínas. La bicarbonaturia se acompaña de pérdida de potasio.

FISIOPATOLOGÍA

La acidosis hiperclorémica es el resultado de un defecto tubular de reabsorción del bicarbonato filtrado, mientras son normales los mecanismos distales de acidificación de la orina. El resultado es una disminución del umbral renal de excreción de HCO_3 que oscila entre 22 mmol/L en el lactante y 26 mmol/L en el adulto. En estos pacientes, el HCO_3 sigue excretándose en la orina a concentraciones plasmáticas, en las que estaría ausente en circunstancias de función tubular normal.

Esta bicarbonaturia inapropiada conduce al establecimiento de una bicarbonaturia permanentemente disminuida, con acidosis metabólica y dicha excreción urinaria de ácido.

CUADRO CLÍNICO

La forma primaria transitoria se observa en lactantes, es esporádica, no hereditaria.

Se observa retraso del crecimiento, que responde bien a la terapéutica alcalina y desaparece a los pocos años de evolución. Las formas primarias permanentes suelen tener un carácter familiar: la trasmitida con carácter autosómica dominante se manifiesta por retraso del crecimiento sin anomalías asociadas, y la forma autosómica recesiva al enanismo, se asocia a retraso mental y anomalías oculares (nistagmos, cataratas, opacidad corneal y glaucoma). En las formas secundarias es la descrita en el síndrome de Fanconi.

CAUSA

Cuadro 142.3. Causas de ATR proximal.

ATR proximal primaria o idiopática
- Esporádica (transitoria en lactantes).
- Hereditaria (persistente): autosómica dominante o recesiva.

ATR proximal secundaria a enfermedades genéticas o adquiridas:
- Como parte de un síndrome de Fanconi.
- Drogas y tóxicos: Acetazolamida, tetraciclinas degradadas, ifosfamida, valproato, 6 mercaptopurina, metales pesados.
- Asociada a otras entidades clínicas: Deficiencia de vitamina D, hiperparatiroidismo, hipocapnia crónica, síndrome de Leigh, cardiopatías congénitas cianógenas, enfermedad quística renal, síndrome de Alport, síndrome nefrótico corticorresistente, transplante renal, amiloidois, nefrolitiasis recurrente.

TRATAMIENTO

Está dirigido a compensar la pérdida urinaria de HCO_3 por lo que se requieren dosis altas de este. Se pueden usar estas 2 opciones terapéuticas:

– Bicarbonato o citrato: 10 a 20 mEq/kg/24h cada 2 a 4h o
Solución de Shohl:
Acido cítrico: 2 g
Citrato sódico: 3 g
Citrato potásico: 3,3 g
Agua: 30 ml
Cada 1 ml aporta 2 mEq de base, 1 mEq de sodio y 1 mEq de potasio.

Usualmente, las pérdidas de bicarbonato no son importantes, pero algunos pacientes requieren administración prolongada de estos suplementos. Los niños con acidosis tubular proximal aislada no requieren de dichos suplementos.

Cuando la acidosis tubular renal proximal, ocurre en el síndrome de Fanconi, al menos la mitad de la dosis alcalinizante necesaria para corregir la acidosis, debe ser administrada en sales de K.

En las formas severas de acidosis tubular renal proximal, el bicarbonato de sodio solo puede ser inefectivo en corregir la acidosis, a causa de la intolerancia gastrointestinal que produce la cantidad excesiva que hay que ingerir; en estas circunstancias la hidroclorotiazida a 1,5 a 2 mg/kg/día puede ser útil porque mejora la reabsorción de bicarbonato, esta dosis puede ser aumentada de acuerdo con la respuesta del paciente.

Los pacientes con síndrome de Fanconi, para cicatrizar sus lesiones óseas, requieren, además del bicarbonato, suplementos de fosfato y de 1,25 $(OH)_2$ Vitamina D3.

ATR distal y proximal combinadas. Tipo III

Este tipo de acidosis combina las manifestaciones de un defecto proximal y distal. Hay una reducción

discreta de la reabsorción de bicarbonato, pero en contraste con la ATR proximal pura no pueden acidificar la orina a pesar de acidemia sistémica.

Este patrón se considera más que un tipo independiente la forma de manifestación del tipo I en el lactante, que evoluciona hacia la desaparición del defecto proximal.

La bicarbonaturia es superior al 15 %.

Acidosis tubular renal hipercaliémica. Tipo IV

Es el tipo más frecuente, acompaña a un gran número de estados hipercaliémicos y se caracteriza por una capacidad normal para acidificar la orina posterior a una carga ácida y para incrementar su PCO_2 luego de una carga alcalina (bicarbonato) sin mayores alteraciones de la función renal.

La deficiente excreción ácida depende del efecto de gradiente creado por la deficiencia de aldosterona y de la disminución de la producción tubular de amoniaco por la hipercaliemia secundaria.

CAUSA

Cuadro 142.4. Causas de la ATR hipercaliémica

ATR hipercaliémica primaria o idiopática
- En el lactante o niño pequeño: transitoria.

ATR hipercaliémica secundaria a enfermedad genética o adquirida:
- Deficiencia de aldosterona, sin enfermedad renal (hiperplasia suprarrenal congénita con pérdida salina, hipoaldosteronismo aislado, síndrome de Adisson).
- Hipoaldosteronismo hiporreninémico en pacientes con patología renal crónica (nefropatía diabética, nefritis lúpica, nefropatía de la sicklemia, nefroesclerosis, nefritis intersticiales crónicas).
- Hipoaldosteronismo hiporreninémico en pacientes con glomerulonefritis aguda.
- Pseudohipoaldosteronismo (tipo I, tipo II o síndrome de Gordón, secundario a la uropatía obstructiva).
- Drogas y tóxicos como factores contribuyentes (sales de potasio, diuréticos, ahorradores de potasio inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, heparina, trimetropin, captopril, ciclosporina A.

FISIOPATOLOGÍA

Depende del defecto de amionogénesis causada por el hipoaldosteronismo y la propia hiperpotasemia. Existe una capacidad normal de acidificar la orina (pH urinario inferior a 5,5), tras la estimulación por sobrecarga ácida. Existe también un defecto de reabsorción de HCO3+ generalmente de grado menor que en la ATR proximal, ya que la excreción de HCO3+ con valores normales de bicarbonatemia, rara vez excede del 10 % del HCO3+ filtrado. La elevación de la PCO_2 urinaria después de la sobrecarga de bicarbonato alcanza por lo general límites normales si no se asocia una insuficiencia renal.

La deficiencia de aldosterona a la resistencia tubular a la acción de esta son las causas más frecuentes de este tipo de ATR. La hipoamonuria es en gran parte secundario a la inhibición del sistema de glutaminasa renal por la propia hiperpotasemia.

CUADRO CLÍNICO

Guarda relación con la enfermedad causal. En general, no se asocia a nefrocalcinosis o litiasis y las lesiones óseas solo aparecen en individuos con insuficiencia renal avanzada.

TRATAMIENTO

Depende de la causa.

Deben suprimirse las drogas que retienen potasio e intentar normalizar la caliemia mediante el uso de resinas de intercambio iónico o diuréticos tipo furosemida.

Los pacientes con deficiencia de aldosterona, perdedores de sal, pueden presentar contracción del volumen circulatorio, la cual debe ser corregida.

En pacientes con lesiones tubulointersticiales y función renal reducida con hipoaldosteronismo hiporreninémico, la administración de mineralocorticoides (fludrocortisona 0,10 a 0,15 mg/día o más) puede producir mejoría de la acidosis, de la hipercalemia y aumento de la excreción ácida, la administración de furosemida o la restricción de la ingesta de potasio, pueden provocar resultados similares en casos con compromiso moderado de la función renal.

En algunos casos el HCO3+ estará indicado a una dosis de 1,5 a 2 mEq/kg/24h.

En casos de deficiencia de aldosterona sola o asociada a deficiencia de glucocorticoides, la administración de mineralocorticoides sintéticos corrige las alteraciones electrolíticas y la acidosis.

Pacientes con hipoaldosteronismo primario o secundario no responden a mineralocorticoides, siendo suficiente la administración de suplementos de NaCl.

En pacientes con síndrome de Gordon (desorden genético con hiperreabsorcion tubular de cloruro de sodio, hipercalemia y acidosis tubular renal) la restricción de sal en la dieta o diuréticos, preferiblemente tiazidas, mejoran la acidosis.

DIAGNÓSTICO DE LAS ACIDOSIS TUBULARES

Debe sospecharse en todo paciente con acidosis hiperclorémica persistente y anion gap sérico normal. Este anion gap normal (8 a 16 mmol/L) refleja pérdida de bicarbonato del líquido intracelular por vía renal o gastrointestinal, la administración de ácido clorhídrico y/o sus precursores o acetazolamida.

La comprobación del estado ácido-básico debe hacerse mediante pH y gases arteriales (capilar, mediante

calentamiento durante 2 min o venosa sin utilización de torniquete) e monograma. En presencia de un anion gap sérico normal, la capacidad de respuesta renal es evaluada mediante el anion gap urinario de preferencia al pH. La valoración de la fracción excretada de bicarbonato y la diferencia orina–plasma del PCO_2 permiten definir claramente el tipo de defecto tubular.

Anión gap urinario. Teniendo en cuenta las bajas concentraciones de cationes diferentes al Na y el K, en la orina, la ausencia de HCO_3 en presencia de acidosis y los valores constantes de sulfatos y aniones orgánicos, el cálculo del anión gap urinario queda reducido a la fórmula:

Na + K - Cl en la que el Cl representa la cantidad de NH4+ excretado

Interpretación: Cuando una muestra de orina de un paciente con acidosis metabólica tiene un anión gap urinario positivo (Na + K > Cl) significa que la excreción de NH_3 es menor de 80 mmol/día en adultos o de 50 mmol/día/1,73 m^2 sc en el niño y orienta a pensar en una acidosis tubular distal.

Si el anión gap es negativo (Na + K < Cl) la sospecha es una acidosis tubular proximal. Adicionalmente, si los niveles de potasio sérico han sido elevados, permiten sospechar una acidosis tubular tipo IV en presencia de anión gap urinario positivo.

pH urinario. Es menor de 5,5 cuando el bicarbonato en sangre es de 19,5 mEq/L. Se debe medir en orina recién emitida recolectada bajo aceite mineral, preferiblemente en posición de pie y descartar la presencia de infección urinaria, pues los gérmenes ureasa positivos pueden alcalinizar la orina.

No representa una medida de la capacidad de acidificación renal, ya que la presencia de los "buffer" urinarios pueden ser causa de un pH alcalino en presencia de una adecuada excreción ácida, tal como ocurre en la hipocalemia por el estímulo para la producción de NH_3.

Interpretación: Los pacientes que tengan orina alcalina en presencia de acidosis metabólica con anión gap sérico normal, no requieren pruebas adicionales de acidificación. Tener en cuenta que los pacientes con acidosis tubular proximal pueden tener pH urinario ácido cuando la acidosis metabólica es lo suficientemente severa para inducir la reabsorción completa del bajo HCO_3 disponible.

En casos dudosos, las pruebas de acidificación mediante cloruro de amonio o furosemida permiten orientar el diagnóstico.

Acidificación con cloruro de amonio. Para realizar esta se deben tomar inicialmente muestras para pH urinario y gasometría, se suministra posteriormente NH4CL, 0,150 mg/kg en un período de 30 min y ofrecer líquidos.

Se recolecta orina a las 2 y 4h y practicar pH urinario. Al final, repetir gasometría.

Interpretación: Similar a lo descrito para el pH urinario.

Prueba con furosemida. Primeramente tomar muestra para pH urinario. Administrar furosemida a razón de 1mg/kg por vía oral o vía intravenosa. Recolectar orina a las 2 y 4h. Determinar pH urinario, FENA y Fe K.

Interpretación: La acidificación máxima se alcanza a las 3h mientras que el efecto máximo sobre la excreción de K ocurre a las 2h.

En condiciones normales el pH urinario desciende a 5,2 o menos. La incapacidad de lograrlo corresponde a un defecto de la secreción de H+, lo cual se acompaña de un aumento de Fe K en la forma de acidosis tubular distal.

La incapacidad para aumentar la FeK permite clasificar el defecto de acidificación como dependiente del voltaje, en el que además es posible lograr descenso del pH urinario cuando el defecto es leve.

Valoración de la fracción excretada de HCO_3 (Fe HCO_3). Practicar gasometría. Si el HCO_3 es menor de 21 mEq/L corregir, bien sea suministrando bicarbonato oralmente o mediante infusión de una solución de 100 mEq/L de $NAHCO_3$ en dextrosa al 5 % a una velocidad de 40 ml/kg/h. Hacer control de pH una hora después. Una vez obtenido un bicarbonato sérico de 22 mEq/L, tomar muestras para bicarbonato y creatinina en sangre y orina.

Se debe calcular la Fe HCO_3 de acuerdo con la fórmula:

$$\frac{\text{U/P } HCO_3}{\text{U/P: Creatinina}} \times 100$$

Interpretación: Los pacientes con acidosis tubular tipo II tienen una Fe HCO_3>15 % mientras que las del tipo I excreta usualmente <5 %. Los valores intermedios corresponden a trastornos mixtos (tipo III). En el tipo IV oscila entre 5 y 10 %.

Delta PCO_2 (diferencia orina-plasma). Se debe mantener la infusión de bicarbonato hasta cuando el pH urinario sea 7,8 por un período de 30 min, se deben tomar muestras de orina y sangre para determinación del PCO_2.

Interpretación: La alcalinización de la orina estimula la secreción de H+ y la formación de CO_2 por lo que en condiciones normales la diferencia orina-plasma es de 50 mm Hg mientras que en presencia de un defecto secretorio, es menor de 20.

La acidosis tubular distal por defecto de gradiente (ocasionada por la anfotericina B) presenta una delta de PCO_2 normal, distinto de los otros tipos patogénicos (defecto secretorio y dependiente de voltaje) en los cuales está bajo.

TUBULOPATÍAS PROXIMALES COMPLEJAS

Síndrome de Toni-Debre-Fanconi.

Cistinosis.

En los años de la década de 1930 de forma independiente, 3 investigadores: *Toni, Debré y Fanconi* describieron el síndrome conocido con el nombre del último de ellos en niños con raquitismo, glucosurias e hipofosfatemia. Esta entidad representa una disfunción del túbulo contorneado proximal caracterizada por pérdidas urinarias importantes de aminoácidos, glucosa, fosfatos y bicarbonato cuya reabsorción ocurre normalmente en este segmento tubular.

Estas pérdidas conducen a la presentación de poliuria, retraso del crecimiento y raquitismo, que constituyen un cuadro clínico característico. El síndrome se ha descrito en forma hereditaria, solo o asociado a patología extrarrenal diversa o como manifestación de otras enfermedades o agentes nefrotóxicos.

La enfermedad se considera primaria o idiopática cuando su causa no es conocida o cuando solo se conoce el modo genético de herencia. El síndrome de Fanconi idiopático puede ser esporádico, autosómico dominante, recesivo o ligado al cromosoma X.

Los rasgos clínicos del síndrome se relacionan directamente con la disfunción tubular y sus consecuencias. La aparición es en la infancia (forma infantil) o en la tercera o cuarta década de la vida (forma adulto). La uremia puede estar presente en cualquiera de las 2 formas.

En la mayoría de los casos, el síndrome de Fanconi se relaciona con un trastorno sistémico. En varias de estas condiciones como la glucogenosis, la galactosemia, la tirosinosis y la enfermedad de Wilson, tanto el hígado como el riñón se encuentran involucrados.

En la galactosemia causada por una deficiencia de acetiltransferasa, la hepatomegalia y el íctero son visibles al nacimiento y el síndrome de Fanconi desaparece después de la restricción de la ingesta de galactosa. En la intolerancia hereditaria a la fructosa provocada por una deficiencia de fructosoaldolasa, los rasgos del síndrome se manifiestan minutos después de haber ingerido fructosa. La hipofosfatemia y el raquitismo son más importantes en la tirosinosis que en la galactosemia, en los que el fosfato es usado en la fosforilación de estos azúcares.

En la enfermedad de Wilson predominan las cirrosis y los trastornos neurológicos y en algunos pacientes se presenta un síndrome de Fanconi incompleto con nefrocalcinosis e hipercalciuria, como también se observa en el síndrome oculocerebrorrenal de Lowe.

Los pacientes con el síndrome de Bickel-Fanconi o glucogenosis hepatorrenal no presentan ninguno de los síntomas característicos de la acumulación de glucógeno por deficiencia de la enzima fosforilasa b quinasa, pero muestran anormalidades de los hidratos de carbono con depósito de glucógeno en las células renales.

El síndrome de Fanconi con proteinuria de Bence-Jones puede asociarse con el mieloma múltiple o con la amiloidosis.

El síndrome de Fanconi ulterior al transplante renal, a la trombosis venosa renal infantil y a la nefritis intersticial inducida por anticuerpos, es probablemente la consecuencia de una alteración tubular posterior a atrofia, cicatrización y fibrosis tubular; en estos pacientes el síndrome aparece de forma incompleta.

Las toxinas entre las que se encuentran, entre otras, las tetraciclinas vencidas, el lisol, el dicromo y los metales pesados como el plomo, el cadmio y el mercurio pueden producir el síndrome de Fanconi.

Algunos autores han de escrito la aparición del síndrome de Fanconi tras el uso de agentes citostáticos como la ifosfamida y el cisplatino en pacientes con neoplasias de pulmón, hígado y del SNC. También se ha reportado con algunos anticonvulsivantes (valproato de sodio) y con el uso prolongado de amikacina a dosis elevadas

En la leucemia mieloide aguda y en la enfermedad de Hodgkin se han encontrado niveles urinarios elevados de neuroaminosidasas, que se piensa actúan como un factor tóxico al nivel tubular produciendo el síndrome.

Esta enfermedad se observa también en la carencia de vitamina D o en raquitismo dependiente de la vitamina D y es probablemente la consecuencia del hiperparatiroidismo secundario, que sigue a la hipocalcemia de la deficiencia de vitamina D.

Se ha descrito una forma familiar del síndrome de Fanconi caracterizado por hipercalciuria, proteinuria de bajo peso molecular, nefrocalcinosis y progresión lenta a la insuficiencia renal crónica. Los hombres se afectan más frecuentemente y el modo de herencia y el defecto primario de esta enfermedad es desconocido, aunque se plantea una posible herencia ligada al cromosoma X. Esta afección, descrita en 1964, por *Friedman y Dent* se conoce como enfermedad de Dent y estudios realizados en varias familias se ha podido precisar que existe una microdeleción del gen Xp11.22, lo cual explicaría las manifestaciones renales, pues este gen juega un papel importante en el control de la función tubular proximal y en el desarrollo de litiasis renal. En el síndrome de Pearson se ha descrito, junto a las manifestaciones pancreáticas propias de la enfermedad, un desorden de la función tubular proximal, con una pérdida importante del magnesio, en las biopsias de músculos y riñón se han encontrado mitocondrias gigantes atípicas. El estudio de la cistinosis se abordará posteriormente.

Síndrome de Fanconi

CAUSA

Enfermedades hereditarias:

- Cistinosis.
- Tirosinosis.
- Glucogenosis hepatorrenal (síndrome de Bickel-Fanconi).
- Intolerancia a la fructosa.
- Galactosemia.
- Enfermedad de Wilson.
- Síndrome nefrótico idiopático.
- Síndrome de Lowe.
- Deficiencia de citrocromo c-oxidasa.
- Enfermedad de Dent.
- Enfermedad de Pearson.
- Síndrome de Busby.
- Síndrome de Luder-Sheldon.
- Osteogénesis imperfecta.

Causas tóxicas:

- Tetraciclinas caducadas (anhidro 4-epitetraciclina).
- Metilcromone.
- Metales pesados: plomo, cadmio, bismuto, uranio, mercurio, cobre.
- Lisol.
- Ácido maleico (ratas).
- Órganos mercuriales.
- Nitrobenceno.
- Antibióticos (aminoglucósidos).
- Anticonvulsivantes.
- Citostáticos.
- Salicilatos.
- Inhalación de pegamento (cemento).
- Estrectozotozina.
- Ranitidina.

Afecciones malignas:

- Mieloma múltiple.
- Gammapatía monoclonal de cadenas ligeras.
- Leucosis mieloide aguda.
- Neoplasias de ovario, hígado, pulmón y páncreas.
- Enfermedad de Hodgking.

Causas diversas:

- Nefropatías con anticuerpos antimembrana basal tubular.
- Raquitismo carencial.
- Hiperparatiroidismo.
- Síndrome de Sjögren.
- Hemoglobinuria paroxística nocturna.
- Depleción de potasio.
- Trombosis venosa renal en la infancia.
- Transplante renal.

Idiopáticas:

- Recesivas.
- Dominantes.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas comunes son retardo del crecimiento, poliuria, polidipsia, raquitismo y, por último, episodios de acidosis, deshidratación y fiebre.

El retardo del crecimiento y el raquitismo son signos comunes de intensidad variable según el momento en que se inicia el tratamiento. En la mayoría de los pacientes se debe a la combinación de acidosis, hipercalciuria, hipofosfatemia e hipocalcemia. A veces, la poliuria también puede aumentar la anorexia a causa de la polidipsia. La poliuria asociada a diuresis osmóticas por las pérdidas de solutos urinarios suele agravarse por la hipocaliemia, como en los casos de nefropatía hipopotasémica. Por último, se asocia a episodios de deshidratación, sobre todo si existen pérdidas extrarrenales como vómitos o diarreas. El raquitismo o las deformidades esqueléticas, por lo general, se advierten al inicio de la marcha y se deben a la hipofosfatemia, acidosis y reducción de la concentración mitocondrial de 1,25 (OH)2 colecalciferon en las células renales y, en algunos casos, se ha constatado incapacidad de la hidroxilasa de la vitamina D mitocóndrica. La acidosis es otro factor que impide la hidroxilación de 25 (OH) colecalciferon.

La hipofosfatemia es consecuencia del defecto en la reabsorción de fosfatos, que excepcionalmente se relacionan con hiperfosfaturia. En el síndrome de Fanconi disminuye el porcentaje del fosfato filtrado en el túbulo proximal, quizás por el aumento de la paratormona entre otras causas.

La acidosis es otra alteración común y se presenta como una acidosis tubular proximal por pérdidas de bicarbonato, asociadas a hipercloremia.

En ocasiones, se producen pérdidas importantes de sodio y potasio que pueden conducir a alcalosis metabólicas e hiperaldosteronismo simulando un síndrome de Bartter con graves manifestaciones clínicas de hipopotasemia.

Es de señalar que en los cuadros de síndrome de Fanconi secundario, las manifestaciones clínicas se supeditan a la enfermedad primaria, como ya habíamos descrito en párrafos anteriores.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la causa y en la eliminación del metabolito o agente tóxico causal siempre que

sea posible. En los casos secundarios, además está indicado el reemplazo del soluto eliminado en la orina.

Los suplementos de fosfatos y altas dosis de vitamina D activada son empleados para mejorar las manifestaciones de la enfermedad metabólica ósea. A menudo se requieren soluciones alcalinizantes de bicarbonato de sodio, citrato de sodio o potasio, con el objeto de corregir la acidosis, y el citrato es particularmente útil, pues corrige además la hipocaliemia, el tratamiento con alcalinos también contribuye a la curación de los trastornos óseos, dado que la corrección de la acidosis evita el uso posterior del hueso como amortiguador. En pacientes que requieren dosis elevadas de bicarbonato para corregir la acidosis se preconiza el uso de las tiazidas, por su capacidad para incrementar la reabsorción proximal de bicarbonato, así como la restricción oral de sal.

Cistinosis

Después de casi 8 décadas de investigación clínica y bioquímica, la cistinosis se interpreta como una enfermedad hereditaria de afección mutisistémica, que aparece como consecuencia de una falla en el transporte lisosómico de la cistina. La primera descripción que se conoce de la cistinosis proviene de *Emil Abderhalden* en 1903, en una niña de 21 meses de edad. En 1930, *Fanconi* describe la cistinosis como una glucosuria normoglicémica, que se acompaña de raquitismo renal y retraso en el crecimiento. En 1936, *Fanconi y Dent* describieron la presencia constante de aminoaciduria generalizada. En 1937, *Beumel* señaló la presencia de cristales de cistina en los glomérulos de estos pacientes. En 1952, *Bickel* definió la enfermedad de Lignac- Fanconi o cistinosis como una enfermedad de depósito de cistina con aminoaciduria generalizada, subrayando en valor diagnóstico y patognomónico de los cristales de cistina en la córnea y médula ósea. En 1967, se descubrió la naturaleza intracelular del depósito de cistina quedando demostrada la localización lisosómica de la afección.

La cistinosis es una enfermedad autosómica recesiva. Existen 3 formas clínicas: cistinosis del adulto, cistinosis juvenil y cistinosis nefropática o infantil. Las 2 primeras son consideradas variantes alélicas de la última, pues presentan un curso más benigno con menos depósitos de cistina

La cistinosis infantil se manifiesta desde temprana edad con signos de disfunción tubular, retraso del crecimiento, raquitismo e insuficiencia renal progresiva con uremia terminal en la primera década de la vida.

Es una afección más frecuente en el sexo masculino y familias con rasgos de consanguinidad.

Los individuos heterocigóticos son asintomáticos. No se ha encontrado relación con determinado locus HLA.

CUADRO CLÍNICO

El niño con cistinosis infantil es normal al nacimiento, excepto una menor pigmentación de la piel y del pelo en relación con sus hermanos, esta anomalía podría deberse a una alteración de la formación de pigmentos en los melanosomas, que son los lisosomas de los melanocitos.

El ritmo de crecimiento es normal hasta aproximadamente el 6to. mes de vida, en el cual cae la curva de ganancia pondoestatural, aparece anorexia, irritabilidad, polidipsia, poliuria, fiebre de causa inexplicable, episodios de deshidratación, debilidad muscular y acidosis, todo ello debido al síndrome de Toni-Debré-Fanconi que forma parte de esta enfermedad.

En estos pacientes, se mantiene una inteligencia normal, aparece fotofobia y se presenta de forma progresiva un deterioro del funcionamiento glomerular renal, que conduce a la insuficiencia renal crónica terminal en un plazo de 10 a 12 años.

Afectación tubular renal: La cistinosis es la causa más frecuente de aparición del síndrome de Toni-Debré-Fanconi en la infancia y se traduce por una incapacidad para reabsorber normalmente las pequeñas moléculas como glucosa, aminoácidos, fosfato, calcio, magnesio, sodio, potasio, bicarbonato, carnitina y agua. Esta anomalía se acompaña de una malformación del túbulo contorneado proximal descrita como cuello de cisne, presente antes que aparezcan las manifestaciones clínicas, y que consiste en el estrechamiento del epitelio tubular proximal en una zona cercana al glomérulo, debido posiblemente a cicatrización y atrofia tubular.

Los sucesos que permiten un diagnóstico de tubulopatía renal son los siguientes:

- Proteinuria tubular de bajo peso molecular con hematuria o sin ella.
- Glucosuria normoglicémica.
- Disminución de la reabsorción tubular de fosfatos.
- Hiperaminoaciduria.
- Síndrome de pérdida salina e hipopotasemia.
- Defecto de concentración urinaria.

Daño glomerular: el deterioro glomerular se manifiesta de forma progresiva. Desde el punto de vista anatomopatológico, el riñón muestra evolución a la esclerosis con células gigantes polinucleadas, hiperplasia e hipertrofia del aparato yuxtaglomerular e inclusiones citoplasmáticas. El estadio final se caracteriza por esclerosis glomerular y degeneración del epitelio tubular con abundantes cristales de cistina.

Aproximadamente hacia el 5to. año comienzan a elevarse los niveles de creatinina y, aunque ocurre una relativa mejoría del trastorno tubular, tanto esta como la afectación glomerular son irreversibles, la fase terminal

ocurre hacia los 9 a 10 años con rápido deterioro de la función renal.

Crecimiento: el retardo del crecimiento representa un pilar fundamental en el cuadro clínico de la cistinosis. En el transcurso del 1er. año de vida la velocidad de crecimiento disminuye hasta alcanzar niveles en el 3er. percentil al finalizar el primer año. En pacientes no tratados, esto empeora hasta alcanzar en el 3er. año niveles de enanismo grave, la hormona del crecimiento y de somatomedina son normales en los enfermos con cistinosis.

Lesión ocular: la cistinosis afecta de diferentes formas los órganos visuales, provocando retinitis pigmentaria; depósitos de cristales de cistina en la córnea, lo que imparte un aspecto deslustrado y lechoso; depósito de cristales en la conjuntiva, lo cual provoca fotofobia de agravación progresiva por la refringencia lumínica de los cristales de la córnea. También se han descrito cristales en la esclerótica, en la coroides y en el iris.

Afección endocrina: estos niños pueden desarrollar hipotiroidismo con atrofia de las células foliculares y formación de cristales intracelulares.

El páncreas también se ve afectado por un extenso acúmulo de cistina en los islotes provocando diabetes mellitus insulinodependiente en la primera década de la vida, quizás por un descenso en la producción de insulina.

Se han reportado niveles normales de hormona del crecimiento y somatomedina. La pubertad se retarda con una secuencia normal en los estadios de maduración.

Afección del sistema nervioso central: el depósito de cistina provoca atrofia cerebral, que se traduce clínicamente en cuadros de convulsiones, temblores, dificultad para la marcha, signos extrapiramidales, pérdida de memoria, afasia. Los enfermos de cistinosis, en los primeros años de vida, tienen un desarrollo mental normal y alcanzan un buen nivel de escolaridad. Aparecen trastornos psicológicos en virtud del curso crónico de la enfermedad y del enanismo.

*Complicaciones hepáticas y gastrointestinales***:** puede existir hepatoesplenomegalia sin afectación de las enzimas hepáticas. Se han descrito en pacientes aislados várices esofágicas y hematemesis por hipertensión portal, quizás por venoclusión hepática debido a los cristales de cistina en las células de Kuffer, sin cirrosis.

La aparición de náuseas y vómitos matinales en algunos pacientes se puede deber a la presencia de cristales de cistina en cualquier sitio de la mucosa intestinal.

Se ha reportado en algunos casos mala tolerancia al calor, por dificultad en la producción de sudor provocando fiebre y vómitos en niños pequeños. Además, se han encontrado otras alteraciones como disminución del flujo salival, eritrosedimentación, colesterol y recuento plaquetario permanentemente elevados y anemia por disminución de la producción de eritropoyetina

TRATAMIENTO

Los enfermos con cistinosis desarrollan en edades tempranas un síndrome de Toni- Debré-Fanconi, lo cual presupone la necesidad de una adecuada corrección de la acidosis metabólica, la hipopotasemia y el raquitismo resistente a la vitamina D. En muchos de ellos, estas medidas logran mejorar su estado general, el apetito, así como la actividad física. A medida que progresa la enfermedad aumenta la lesión glomerular con una corrección parcial de la tubulopatía, lo cual hace que el tratamiento se polarice al control de la insuficiencia renal. La poliuria presente requiere la administración de grandes cantidades de agua día y noche, lo cual debe aumentar en caso de infecciones o pérdidas extrarrenales concomitantes.

El bicarbonato de sodio corrige la acidosis y el citrato de potasio controla, además, la hipopotasemia existente.

Se deben dar suplementos de calcio y fosfatos en forma de fosfato neutro potásico y metabolitos activos de la vitamina D.

Cuando la administración de alcalinos es insuficiente para controlar la acidosis se deben usar las tiazidas, como ya se señaló en el tratamiento de la acidosis tubular proximal, que podrían actuar hipotéticamente corrigiendo la acidosis al elevar el umbral del bicarbonato, aumentando el porcentaje de reabsorción de aminoácidos y mejorando el raquitismo por aumento de la reabsorción tubular de fosfatos, con disminución de la calciuria y corrección de la acidosis.

Este efecto de las tiazidas sugiere que en estos pacientes el túbulo distal se encuentra indemne, pues se mantiene su efecto natriurético a este nivel, sin embargo, existe una mayor reabsorción del filtrado glomerular en el túbulo proximal, lo cual permite suponer que aumenta el transporte de sodio a este nivel, que puede explicarse de diferentes maneras:

- La reducción del filtrado glomerular.
- Efecto directo de la droga sobre el túbulo proximal aumentando la reabsorción de sodio a este nivel.
- La hipovolemia causada por el efecto natriurético de la droga inhibe el factor atrial natriurétrico, lo cual aumenta la reabsorción de sodio en el túbulo proximal con disminución de la fracción del volumen del filtrado glomerular. En consecuencia, al aumentar la reabsorción tubular de sodio, este al actuar como cotransportador, aumenta el transporte de glucosa calcio y aminoácidos

La indometacina aumenta la reabsorción tubular proximal de sodio por inhibición de la secreción de prostaglandinas mejorando la acidosis, pero no tiene acción sobre la reabsorción de fosfatos y calcio.

Se preconiza la administración de un suplemento diario de carnitina de 100 mg/kg/día.

Tratamiento específico. La restricción de la ingesta diaria de cistina y metionina con el fin de reducir el almacenamiento de cistina es ineficaz, pues no resuelve los trastornos del crecimiento, ni la progresión del daño glomerular ni reduce los depósitos corneales de cistina o su concentración en los tejidos.

Fármacos específicos que causan depleción de cistina. El uso de la cisteamina (ß mercaptoetilamina) inauguró la era del tratamiento más efectivo conocido hasta el momento. Actúa permitiendo el paso de cistina a cisteína y de cisteína a cisteamina, ambas sustancias pueden abandonar el interior del lisosoma libremente por su peso molecular inferior al de la cistina, se ha comprobado in vitro el efecto de depleción de cistina de los cultivos de fibroblastos, así como su buena tolerancia y pocos efectos secundarios a dosis terapéuticas.

La mayoría de los autores recomiendan su uso a razón de 51 mg/kg/día, lo cual parece ser eficaz para evitar la insuficiencia renal, aunque no mejora los trastornos de difusión tubular una vez que estos están establecidos, así como la queratopatía.

En un grupo de pacientes a los cuales se le administró cisteamina a partir de las 2 primeras semanas de vida, se logró evitar el desarrollo de tubulopatías e insuficiencia renal, por lo cual nos parecería lógico su administración durante la gestación, pero el riesgo de sus efectos teratogénicos no precisados aún desaconseja este proceder.

TRASTORNOS TUBULARES AISLADOS

Diabetes insípida nefrogénica

La diabetes insípida nefrogénica es un trastorno tubular que se caracteriza por una resistencia renal al efecto antidiurético de la vasopresina (hormona antidiurética o ADH), lo que la diferencia de la diabetes insípida central o neurogénica. Dentro de este cuadro existe una forma congénita o primaria que es hereditaria y una forma secundaria o adquirida, la cual es más frecuente y en la que la alteración de la capacidad de concentración renal suele ser menos intensa. Esta última puede deberse a múltiples enfermedades renales, particularmente a aquellas que afectan a las regiones medulares y papilares del riñón.

CAUSA

Cuadro 142.5. Causas de diabetes insípida nefrogénica.

- Congénita o primaria (hereditaria)
- Adquirida o secundaria:
  - Nefropatías tubulointersticiales.
  - Nefronoptisis.
  - Enfermedad renal poliquística.
  - Anemia de células falciformes.
  - Nefropatías obstrutivas y pielonefritis.
  - Cistinosis.
  - Síndrome hipercalcémico.
  - Trastornos metabólicos diversos: hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, intoxicación por vitamina D.
- Agentes medicamentosos: Carbonato de litio, metoxifluorano, anfotericin B, Dimetilclorotetraciclina.
- Nefropatias por analgésicos.

La diabetes insípida nefrogénica se caracteriza por una alteración severa de la capacidad de concentración renal, en presencia de niveles circulantes normales o elevados de vasopresina. Los pacientes con esta patología no responden a la administración de dosis elevadas de dicha hormona (resistencia renal a la ADH).

CUADRO CLÍNICO

Debido a la incapacidad de concentrar la orina, aparece una poliuria con presencia de orinas muy hipotónicas (entre 50 y 100 mOsm/kg). Debido a esto, se presentan episodios frecuentes de deshidratación severa, fiebre, alteraciones electrolíticas importantes como hipernatremia, hipercloremia y aumento de las concentraciones séricas de urea y creatinina, las cuales se normalizan tras una rehidratación adecuada. El defecto está presente desde el nacimiento, por lo cual las manifestaciones clínicas aparecen durante las primeras semanas de vida. Cursan con un balance hídrico negativo y los síntomas más característicos de la enfermedad son la poliuria y la polidipsia.

En los lactantes, estos síntomas pueden pasar inadvertidos, predominando la deshidratación con irritabilidad, rechazo al alimento, vómitos y pobre ganancia pondoestatural, así como los signos de la deshidratación en el examen físico.

La mayoría de los pacientes no tratados no logran crecer adecuadamente y en algunos casos se desarrolla un retraso mental, debido a los episodios recurrentes de deshidratación hipertónica (edema cerebral, microhemorragias cerebrales).

También presentan alteraciones psicológicas relacionadas con la sed permanente y la poliuria, que les impide hacer una vida normal para su edad. Son niños hiperactivos, inquietos y distraídos. La poliuria provoca a menudo una ureterohidronefrosis y una megavejiga, que puede confundirse con una uropatía obstructiva.

FISIOPATOLOGÍA

El efecto antidiurético de la vasopresina es mediado por unos receptores específicos localizados en la superficie externa de la membrana basolateral de las células epiteliales del túbulo colector. Estos receptores denominados V2 están acoplados a la enzima adenilciclasa, la cual cataliza la formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) El AMPc, a su vez, activa una proteincinasa, que inicia una secuencia de acontecimientos que tienen como resultado final el aumento de la reabsorción de agua. Se considera que existe una translocación y fusión de las vesículas intracelulares, que contienen aquaporina-2 con la membrana apical de la célula, conduciendo a un aumento del número de canales de agua funcionales, con lo que aumenta la permeabilidad al agua desde la luz tubular al intersticio medular y como consecuencia de la concentración de orina. Están implicados otros factores como glucogenolisis y la agregación plaquetaria.

GENÉTICA

Se trasmite con carácter recesivo ligado al sexo, por lo cual la forma completa la padecen exclusivamente los varones. Las mujeres, aunque aparentemente indemnes, pueden presentar un defecto en la capacidad de concentración renal de intensidad variable. En los últimos años, se ha podido confirmar la hipótesis de que el defecto primario de la diabetes insípida nefrogénica se localiza en los receptores V2, se ha localizado por estudios moleculares el gen responsable en el brazo largo del cromosoma X humano en la banda Xq28.

Existe una forma de diabetes insípida nefrogénica menos frecuente, que se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen implicado en esta variedad codifica una proteína llamada aquaporina-2 que ejerce la función de un canal de agua en el túbulo colector y responde específicamente a la acción de la vasopresina. Este gen se ha localizado en la región 12q13 y se han descrito varias mutaciones de él.

DIAGNÓSTICO

En la diabetes insípida nefrogénica la única función tubular que se encuentra alterada es la capacidad de concentración renal. Las otras alteraciones presentes como la hipernatremia, la hipercloremia, la disminución del filtrado glomerular, etc. son consecuencia del estado de deshidratación crónica. Todos ellos se normalizan una vez que el pacientes es rehidratado adecuadamente. La presencia de una poliuria en un paciente deshidratado con hipernatremia, deberá hacernos sospechar una alteración de la capacidad de concentración renal.

La prueba de restricción de líquidos consiste en omitir el último alimento líquido de la noche, se le deja sin tomar líquidos hasta las 6 de la mañana, se recolecta la orina de 2 micciones, después de esta hora y se mide la densidad urinaria o la osmolaridad. La primera daría valores inferiores a 1,010 y la segunda sería 150 mOsm/kg o menos.

La relación urinaria-plasmática de osmolalidad sería inferior a 1,0 en cualquiera de los 2 tipos de diabetes insípida.

La reducción del volumen urinario y el aumento de la densidad con esta prueba indicarían poliuria por polidipsia compulsiva (ingesta excesiva de agua).

En niños mayores o con poliuria muy intensa se recomienda poner al niño en restricción absoluta de líquidos durante 3h, se pesa al niño y si se observa una reducción mayor del 3 % del peso inicial, se suspende la prueba. Se toma una muestra de sangre para determinar la osmolalidad y se recolectan muestras de orina para determinar osmolalidad o densidad urinaria.

La osmolalidad de la sangre puede ser igual o superior a 300 mOsm/kg, la osmolaridad de la orina será siempre inferior a 300 mOms/kg y la densidad urinaria alrededor de 1,005 o menos. La relación urinaria-plasmática (U/P) que provoca una osmolalidad en ambos tipos de diabetes es siempre inferior a 1,0.

Para confirmar el defecto de concentración y hacer el diagnóstico diferencial entre la variedad nefrogénica y la central, se debe realizar la prueba de la vasopresina.

Se debe mantener al paciente sin tomar líquidos durante 3 a 7h, recogiendo muestras de sangre y orina para determinar la osmolalidad basal. Una relación U osm/P osm menor de 1,5 indica un defecto en la capacidad de concentración renal. Posteriormente, se administra la L-deamino-8D-arginina vasopresina (DDAVP) por vía intranasal, que es un derivado sintético de la vasopresina con un potente efecto antidiurético. Después y durante 4 a 5h, se recogerán orinas separadas horariamente. La muestra que alcance una máxima osmolaridad se elige como medida de la capacidad de concentración. En la diabetes insípida nefrogénica, después de la administración de la DDAVP, la osmolalidad urinaria no aumenta, permaneciendo en todo momento por debajo de 200 mOsm /kg (normal>805 Mosm/kg) y no se produce reducción del volumen de orina ni de la aclaración de agua libre (CH_2O).

Se deben determinar también los niveles plasmáticos de ADH, los cuales serán normales o elevados. Durante la prueba, debe pesarse al paciente cada hora y si se produce una pérdida de peso mayor del 3 %, deberá suspenderse. Si se confirma una resistencia a la vasopresina, se deberá diferenciar la diabetes insípida nefrogénica hereditaria de las formas secundarias o adquiridas.

TRATAMIENTO

Es fundamental mantener el estado de hidratación, lo cual en la mayoría de los casos resultará difícil. Para reducir la diuresis se aconseja una dieta baja en solutos (1 mmol/kg/día de sodio y 2g/kg/día de proteínas), con lo que disminuirá la excreción obligatoria de agua.

El uso de las tiazidas, al producir una contracción del volumen extracelular, intensifica la reabsorción de sodio al nivel del túbulo proximal, lo que a su vez reduce la poliuria. La más usada es la hidroclorotiazida de 2 a 4 mg/kg/día y se combina con una reducción de la ingesta de sal, disminuye el volumen de orina en 20 al 25 %. Hay que tener en cuenta que la hipocaliemia secundaria al tratamiento con tiazidas puede afectar todavía más a la capacidad de concentración, por lo que en la mayoría de los casos deberán administrarse simultáneamente sales de potasio.

La indometacina como inhibidor de la síntesis de prostaglandinas a 2 mg/kg/día o el ácido acetilsalicílico de 30 a 100 mg/kg/día se pueden asociar al uso de las tiazidas, ya que el efecto antidiurético de estos fármacos se debe a una reducción del filtrado glomerular y un aumento de la reabsorción tubular reforzando así su acción. Los inconvenientes de esta asociación estriban en la hipocaliemia que producen las tiacidas, así como los trastornos gástricos, hematopoyéticos y del SNC, que produce la indometacina, lo cual obliga a una monitorización constante clínica y analítica.

Se ha demostrado que la asociación de las tiazidas con un diurético ahorrador de potasio (triamterene) es tan eficaz en la disminución de la poliuria como la anterior. Evita la hipocaliemia producida por la tiazida y parece tener efectos colaterales mínimos a largo plazo.

En estos momentos, de las investigaciones actuales se puede deducir que la terapéutica génica va a constituir, en un futuro próximo, un método aplicable a las nefropatías hereditarias.

TRASTORNOS EN LA REGULACIÓN DE ELECTRÓLITOS

Síndrome de Bartter

Es una enfermedad tubular que se caracteriza clínicamente por retraso del crecimiento, capacidad intelectual disminuida, alcalosis metabólica, hipocaliemica, hipostenuria, hipoaldosteronismo con tensión arterial normal, respuesta presora disminuida a la angiotensina II, hiperprostaglandinismo e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular.

Se admiten 2 formas clínicas, un comienzo neonatal con polihidramnios, prematuridad y nefrocalcinosis constante y otra forma más frecuente en el lactante, también llamada clásica.

Según las anomalías genéticas observadas se describen 3 tipos:

- Tipo I: Inicio severo en la etapa neonatal, con mutaciones del gen SLC12A1, localizado en 15q15-q21, formado por 26 exones y que codifica el cotransportador renal Na-K-2Cl, situado en la rama ascendente de Henle.
- Tipo II: Se corresponde con las mutaciones observadas en otras familias afectas también del tipo I en el gen que codifica el canal del potasio (ROMK) sensible a adenosintrifosfato, canal que recicla el K reabsorbido y lo excreta de nuevo a la luz tubular. Este gen se encuentra en el cromosoma 11 y está constituido por 5 exones.
- Tipo III: Caracterizado fenotípicamente por una pérdida salina menos severa, causado por las mutaciones de un gen situado en el cromosoma 1p36, que regula el canal del cloro CIC-Kb, canal localizado en la membrana basolateral de la porción distal de la neurona, que es responsable de la salida del Cl desde la célula tubular al torrente sanguíneo.

El 20 % de los pacientes con síndrome de Bartter presentan hipomagnesemia sintomática y se ha demostrado en algunos una deficiencia intracelular de Mg, su patogenia no está bien establecida. Se acepta que se produce una pérdida renal de Mg por la afectación del gradiente eléctrico transepitelial secundaria a la pérdida de otros iones, cuyo transporte está alterado en la rama ascendente del asa de Henle. Otros factores implicados son el hiperaldosteronismo, la alcalosis metabólica y la hipocaliemia asociada.

El tratamiento está dirigido a corregir la hipocaliemia con suplementos de potasio en forma de cloruros o gluconato (1 a 5 mEq/kg/día).

El uso de la indometacina (1 a 6 mg/kg/día), ácido acetilsalicílico (100 mg/kg/día), ibuprofeno (30 mg/kg/día) ha mejorado la eficacia terapéutica. De todos el más usado y mejor tolerado es la indometacina, aunque no está exenta de síntomas secundarios desagradables, como los gastrointestinales y toxicidad medular, así como la posibilidad de desarrollar pseudotumor cerebral.

Se recomienda el uso de diuréticos ahorradores de potasio del tipo de la espirolactona (2 a 10 mg/kg/día) o el triamterene (5 a 10 mg/kg/día).

En caso de existir hipomagnesemia, debe añadirse al tratamiento sales de magnesio, puesto que este estado puede agravar la hipocaliemia.

Otra alternativa terapéutica son los inhibidores de la enzima de conversión, en asociación con indometacina y espironolactona.

La hipercalciuria es resistente al tratamiento farmacológico y, por tanto, el riesgo de desarrollar nefrocalcinosis y nefropatía evolutiva es un rasgo distintivo del síndrome de Bartter neonatal y para el que no se dispone de recursos terapéuticos.

Síndrome de Gitelman

En 1966, se describió por primera vez el síndrome de hipocaliemia-hipomagnesemia familiar o síndrome de Gitelman. Es una tubulopatía autosómica recesiva, que se manifiesta clínicamente en niños mayores y adultos por episodios repetidos de tetania, sin presentar poliuria, ni retraso del crecimiento. Desde el punto de vista humoral estos pacientes presentan hipocaliemia, alcalosis metabólica, hipomagnesemia con filtrado glomerular normal y aumento de la actividad de renina-aldosterona y de las prostaglandinas. En la orina, es característico el aumento de K y Mg asociados con hipocalciuria.

Algunos pacientes se pueden mostrar asintomáticos, apareciendo los episodios de debilidad y tetania desencadenados por cuadros febriles, con dolor abdominal o vómitos.

El defecto genético se establece por diferentes mutaciones del locus SLC12A3 de un gen localizado en el cromosoma 16q13. Este gen formado por 26 exones, codifica el cotransportador Na-Cl tiazida sensible situado en el túbulo contorneado distal (también llamado TSC, NCC, NCCT, o ENCCI).

Funcionalmente, el síndrome de Gitelman se demuestra por la disminución del umbral tubular renal para la reabsorción de Mg sin afectación del TM de Mg. Los estudios de función tubular distal en los afectos revelan la normalidad de los mecanismos de concentración y acidificación urinaria, si bien la reabsorción distal de Cl en la diuresis salina hipotónica está reducida.

Clínicamente, los pacientes con frecuencia están asintomáticos, con excepción de fenómenos de recurrencia de debilidad muscular y tetania, que se pueden acompañar de dolor abdominal, vómitos y fiebre. Los intervalos de salud pueden ser prolongados y el diagnóstico no establecerse hasta la edad adulta.

La mitad de los pacientes presentan síntomas menores como apetito por la sal, fatiga, debilidad muscular, dolores generalizados, mareos, nicturia y polidipsia. El retraso del crecimiento está ausente o es leve.

La demostración de hiperreninemia e hiperaldosteronismo puede llevar a la confusión con el síndrome de Bartter típico, sin embargo, la excreción urinaria de PGE2 es normal y la biopsia renal no suele evidenciar hiperplasia del aparato yuxtaglomerular.

El tratamiento se basa en la administración de sales de Mg, especialmente en forma de cloruro de magnesio, para compensar las pérdidas renales, también existen otras sales disponibles como óxido, cloruro, pidolato, lactato, pirrolidona-carboxilato, etc. Se prefiere la administración de Cl2Mg, ya que también compensa la pérdida urinaria de Cl. La dosis total de Mg debe ser individualizada en cada paciente y administrada a intervalos de 6 a 8h. La administración mantenida de una sal de Mg no solamente previene la aparición de fenómenos de tetania, sino que también normaliza la concentración de K, el equilibrio acido-básico, el eje renina–angiotensina y la excreción urinaria de calcio. La corrección de la deficiencia potásica puede ser incompleta, por lo que algunos pacientes, para corregir la hipocaliemia, pueden requerir la administración adicional de sales de potasio y un diurético retenedor de K, tipo amiloride o espironolactona. La administración de indometacina no es en general necesaria.

El pronóstico a largo plazo del síndrome de Gitelman es excelente, tanto en términos de crecimiento como de preservación de la función renal. El suplemento de magnesio debe mantenerse de manera ininterrumpida durante la vida adulta, no solo para evitar los episodios de tetania, sino también para prevenir la aparición de condrocalcinosi.

Raquitismo renal

Las alteraciones esqueléticas que ocurren como consecuencia de enfermedades renales diversas, o que provienen directamente de trastornos en el transporte tubular de calcio y fósforo, son frecuentes en el niño y se conocen en forma genérica como osteodistrofias o raquitismo renal.

Se deben distinguir de aquellos estados de osteodistrofia secundarios a enfermedades que evolucionan a IRC, en cuyo proceso evolutivo aparecen las lesiones óseas que resultan de trastornos metabólicos como acidosis, hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo y deficiencia de 1,25 (OH) colecalciferol. También se debe diferenciar de otras osteodistrofias que constituyen manifestaciones secundarias a diferentes tubulopatías como síndrome de Fanconi, cistinosis, enfermedad de Lowe y acidosis tubular.

El raquitismo causado por un defecto del mecanismo de transporte tubular de calcio y fósforo, de trastornos en la producción de 1,25(OH)2 colecalciferol o de alguna respuesta tubular anormal a esta hormona es el tema que nos ocupa.

Raquitismo renal hipofosfatémico resistente a la vitamina D (Hipofosfatemia familiar ligada al sexo)

Se trata de una enfermedad de presentación familiar que se trasmite con un patrón genético ligado al cromosoma X, se desarrolla por defecto en la formación de tejido osteoide debido a la carencia de fosfatos en el hueso.

Se relaciona con mayor pérdida urinaria de fosfatos en presencia de hipofosfatemia.

En esta enfermedad, los varones homocigóticos están más gravemente afectados, en tanto que las mujeres heterocigóticas cursan con enfermedades de intensidad moderada.

ETIOPATOGENIA

La enfermedad tiene carácter hereditario y la trasmisión es generalmente autosómica dominante ligada al

cromosoma X, aunque pueden existir formas con trasmisión autosómica dominante y recesiva. Se ha identificado el gen causal del raquitismo renal hipofosfatémico en la región Xp 22.1, y este gen ha sido denominado PHEX, el cual tiene 22 exones que codifican a 749 aminoácidos. Este forma parte de los genes que controlan la síntesis de endopeptidasas, enzima que interviene en la degradación de las hormonas peptídicas.

Esta enfermedad va a depender de una falla de la degradación de una enzima polipeptídica llamada fosfotonina, que interviene en la regulación del metabolismo fosfocálcico, secretada en el osteoblasto y que interviene en la regulación del metabolismo fosfocálcico, inhibiendo la reabsorción tubular proximal de fosfato inorgánico, a través del transportador apical Na-dependiente (NPT_2). La función del gen PHEX es esencial para limitar esta inhibición del transporte de fosfato. Las alteraciones funcionales de dicho gen conllevan a un exceso de fosfotonina circulante y una mayor inhibición de dicha reabsorción con la consiguiente hiperfosfaturia.

En la forma ligada al cromosoma X, los varones homocigóticos están más afectados, en cambio las mujeres heterocigóticas cursan con enfermedad de intensidad moderada.

CLASIFICACIÓN

Cuadro 142.6. Clasificación del raquitismo renal

Por trastorno del transporte de fosfato
• Hipofosfatemia familiar:
– Ligada al cromosoma X.
– Autosómica dominante.
– Autosómica recesiva.
• Esporádico
– Raquitismo oncógeno.
Por raquitismo seudocarencial
Tipo I: Por trastornos de la L-hidroxilasa.
Tipo II: Por trastornos de receptores de la 1,25 (OH)2D3.
Hipercalciuria idiopática.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El retraso del crecimiento aparece precozmente y alrededor de los 2 años, cuando se inicia la marcha se hacen evidentes las malformaciones esqueléticas, que llevan a establecer el diagnóstico de raquitismo carencial en primera instancia.

En el niño se observa un engrosamiento de las epífisis de los miembros superiores, "rosario raquítico" y frente prominente.

El brote dentario es normal, la caída de los dientes de la primera dentición a veces es prematura. La dentina es defectuosa y el esmalte normal.

Se puede observar craneoestenosis temprana.

A diferencia del raquitismo esencial y en el dependiente de la vitamina D, los pacientes no desarrollan hipotonía, debilidad muscular ni tetania.

El genu valgum y la coxa vara aparecen con el tiempo y pueden imposibilitar la marcha y retrasan el desarrollo de la estatura.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

- Radiografías de las extremidades: Se observan los signos clásicos del raquitismo de tipo carencial con deshilachamiento de las epífisis con imagen en "copa" con la concavidad hacia la epífisis.
- Hipofosfatemia: Hasta 4 mg/dl en niños es evidente desde los 6 meses de edad.
- Calcio: Normal o ligeramente reducido.
- Fosfatasa alcalina: Aumentada.
- Fracción excretada de fosfato filtrado (FePF): Aumentada.
- Filtrado glomerular: Normal
- Excrecion fecal de calcio y fosfatos: Aumentada.
- Concentración sérica de PTH: Normal. Se debe elevar después de la administración de fosfatos.
- Biopsia ósea: Grandes depósitos osteoides no mineralizados.

TRATAMIENTO

Las dosis altas de vitamina D mejoran las alteraciones radiológicas, pero no evita la agravación de las lesiones esqueléticas, no previenen las recurrencias después de la corrección quirúrgica, ni evita el retraso del crecimiento. El riesgo de intoxicación es alto, puede producirse además hipercalcemia, hipercalciuria, nefrocalcinosis y lesión renal.

El calcitriol se administra a razón de 0,05 a 0,25 ug/kg/día y mejora la concentración sérica de fosfato y de calcio, así como la mineralización ósea y el crecimiento.

Los suplementos orales de fosfatos se dan a la dosis de 1 a 4 g/día cada 6h. La fórmula es la siguiente.

– Fosfato disódico: 13 g
– Ácido fosfórico: (NF 85 %): 58,5 g
Csp: 1 200 ml

Cada ml contiene 30 mg de fosfato elemental y se emplea a 5 ml cada 4h, 5 veces al día y se aumenta progresivamente hasta 15 ml en cada toma.

La curación que se ha obtenido con la administración conjunta de calcitriol y fosfatos orales concuerda con la normalización de las concentraciones séricas de calcitriol.

Bibliografía

Pintos Morell G. Azuara Robles M y Artigas López M. Tubulopatías. En: García Nieto V, Santos F. Nefrología Pediátrica. 2da. Edición, Madrid; Aula Médica 2006; 119-231.

Rodríguez Soriano J: Acidosis Tubular Renal. En: Gordillo Paniagua G, Exeni R, De La Cruz J. Nefrología Pediátrica, 2da edición, Elsevier Science. España. 2003; 269-307

Caldas A, Broyer M, Dechaux. Primary distal tubular renal acidosis in childhood; clinical study and long-term follow-up of 28 patients. J. Pediatr 121: 231-241,1992
Temas de Nefrología. Tomo 2.Ciudad de la Habana .ed Ciencias Medicas,1992: :120-124.
Morell M: Síndrome de Toni-Debre-Fanconi, Trabajo de Terminación del Diplomado de Nefrología Pediátrica, 1998.
Bergstein JM. Trastornos tubulares. En: Behrman RE., Kliegman RM., Jenson HB. Nelson Tratado de Pediatría (II) México. Mcgraw-Hill Interamericana de España, S,A.U. Décimo sexta edición. 2001. 1744-1750
Brenner BR, Mackenzei SL: Inherited disease. In the Kidney .Ed, BM Brenner ,13h edtion.Philadelphia.Saunders,1995, (1460-1464).
Dubose TD, Cogan MG, Rector Jr FC. Acid-base disorders. En: Brenner BM, ed. The Kidney. Filadelfia, WB Saunders, 1996; 929-998.
Friedman AL, Chesney RW. Isolated renal tubular disorders. En: Schrier RW, Gottschalk CW, eds. Diseases of the kidney, Boston Little, Brown, and Company, 1993; 611-636.
J Rodríguez Soriano, E.Poch Lopez de Briñas:: Enfermedades del tubulo renal en Farreras Rozman.14 th edición. Editora Harcout. Madrid,2000 (4453-4491)
E. Lurbe, J, Simon: Aproximación fisiopatología a los síndromes de acidosis tubular renal. Nefrologia.Volumen XVI, Num,6. 1996.
Rodriguez Soriano,J Vallo: Renal tubular acidosis. Pediatr Nephrol 4: 268-275,1990.
L,H,Avendaño: Tubulopatias em Nefrologia Clinica, 2da Edicion, Madrid,2003.
Garcia Nieto V y Torres Ramirez A. Pruebas de función tubular. En Lorenzo Sellarés VL, Torres Ramírez A, Hernández Marrero D, Ayus JC. Manual de Nefrología. 2da. Edición. Ediciones Harcourt. 2002. España. 83-94.
16.- Topaloglu R and Coelho Rosa F. Renal tubular acidosis. En: Paedriatric Nephrology. 2002. ESPN Handbook. 221-237.
Exeni R y Viard MV. Tubuñopatías. En: Nefrología Pediátrica. 2008, 2da. Edición. Fundasap. Buenos Aires Argentina. 381-406
Rees L, Webb Nicholas JA, Brogan PA. Tubular abnormalities. En: Paedriatric Nephrology. 2007. Oxford University Press. 2007. 103-132.

Capítulo 143

Hipertensión arterial

Ana Guillén Dosal

Aunque la hipertensión arterial (HTA), usualmente se considera una enfermedad del adulto, sus raíces tienen origen en la niñez. La HTA en la infancia puede presentarse de forma esencial, sobre todo en el grupo de adolescentes, o ser expresión de otras enfermedades (HTA secundaria). El potencial de complicaciones a largo plazo, como el desarrollo de falla cardíaca congestiva, accidentes cerebro vasculares, falla renal y enfermedad de las arterias coronarias, han puesto en evidencia en los últimos años la importancia de identificar la HTA en la población pediátrica. Por ello, los esfuerzos para prevenir el aumento de la tensión arterial en la infancia, son adecuados y prudentes, mediante estrategias preventivas, intentando evitar el desarrollo de HTA y ECV en la vida adulta.

Concepto. Se considera TA normal una presión arterial sistólica (TAS) o una presión arterial diastólica (TAD) inferiores al percentil 90 (<P90) para una determinada edad, sexo y talla. Se define la HTA como aquellos valores de TAS y/o TAD =P95 para una determinada edad, sexo y talla, en al menos 3 determinaciones separadas y la prehipertensión en niños por unos valores de TAS o TAD =P90, pero <P95. En los adolescentes, al igual que en los adultos, una TA =120/80 mm Hg debe ser considerada prehipertensión.

CLASIFICACIÓN

En función de la definición, la HTA en la infancia y adolescencia se clasifica como queda reflejada en el cuadro 143.1.

Cuadro 143.1. Presión arterial manual según edad, género y percentil de talla

Presión arterial	Edad (años)	Percentil talla							
		Niños				Niñas			
		p5	p25	p75	p95	p5	p25	p75	p95
Sistólica	3	104	107	111	113	104	105	108	110
	6	109	112	115	117	108	110	112	114
	10	114	117	121	123	116	117	112	114
	13	121	124	128	130	121	123	126	128
	16	129	132	136	138	125	127	130	132
Diastólica	3	63	64	66	67	65	65	67	68
	6	72	73	75	76	71	72	73	75
	10	77	79	80	82	77	77	79	80
	13	79	81	83	84	80	81	82	84
	16	83	84	86	87	83	83	85	86

En algunas circunstancias, el manejo de tablas de percentiles para la valoración de la TA puede resultar engorroso, por lo que en un intento de recordar valores fáciles a la hora de clasificar al paciente, se proponen las siguientes fórmulas, derivadas de los valores publicados por Task Force americana (Cuadro 143.2).

Cuadro 143.2. Fórmula simplificada para la predicción de los valores de TA en niños de 1 a 17 años a partir de la edad.

1 – 10 años	
TAS	100 + (edad en años x 2)
TAD	60 + (edad en años x 2)
11 - 17 años	
TAD	70 + edad en años

Epidemiología

En la actualidad, a partir de los estudios descriptivos realizados, se estima una prevalencia del 1,5 al 3 %. Datos recientes sugieren que la HTA esencial no es tan infrecuente como se pensaba en estas edades, y que constituye la principal causa. Sin embargo, ante toda HTA en la infancia y adolescencia, conviene descartar una HTA secundaria por su elevada incidencia en estas edades. Las causas más comunes quedan reflejadas en el cuadro 143.3.

FISIOPATOLOGÍA

Es probable que muchos factores interrelacionados contribuyan al aumento de la presión arterial en los pacientes hipertensos, sus *roles* relativos pueden diferir entre distintos individuos. Entre los factores que han sido intensamente estudiados tenemos la ingesta de sal, la obesidad y la insulinorresistencia, el sistema renina-angiotensina y el sistema nervioso simpático. En los años anteriores, se han evaluado otros factores como los genéticos, la disfunción endotelial (manifestado por cambios en la endotelina y en el óxido nítrico), el bajo peso al nacer, la nutrición intrauterina y anormalidades neurovasculares.

Mecanismos fisiológicos involucrados en el desarrollo de la hipertensión arterial

– Gasto cardíaco.
– Resistencia periférica.
– Sistema renina-angiotensina-aldosterona.
– Sistema nervioso autonómico.

Otros factores :

– Bradykinina.
– Endotelina.
– EDRF (endothelial derived relaxing factor) u óxido nítrico.
– ANP (péptido natriurético atrial).

Ouabaina

El gasto cardíaco y las resistencias periféricas

El mantenimiento de una presión arterial normal es dependiente del balance entre el gasto cardíaco y las resistencias periféricas. La mayoría de los pacientes con HTA esencial tienen un gasto cardíaco normal con resistencias periféricas elevadas.

Las resistencias periféricas están determinadas, no por las arterias grandes o los capilares, sino por las pequeñas arteriolas, cuyas paredes contienen células musculares lisas. La contracción de esas células musculares impresionan estar relacionados con un aumento de la concentración intracelular de calcio, lo que puede explicar el efecto vasodilatador de las drogas bloqueadoras de los canales de calcio. La contracción prolongada del músculo liso induce cambios estructurales con engrosamiento de las paredes vasculares de las arteriolas posiblemente mediadas por angiotensina, llevando a un aumento irreversible de las resistencias periféricas.

Sistema renina-angiotensina

El sistema renina-angiotensina puede ser el más importante de los sistemas endocrinos que afectan el control de la presión arterial. La renina es segregada desde el aparato yuxtaglomerular renal en respuesta a la hipoperfusión glomerular o a una reducción en la ingesta de sal. También es segregada en respuesta al estímulo del sistema nervioso central.

La renina es responsable por la conversión del sustrato de la renina (angiotensinógeno) a angiotensina I, una sustancia fisiológicamente inactiva, que es rápidamente convertida a angiotensina II al nivel pulmonar por la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

Cuadro 143.3. Causas más comunes, por grupo de edad, de hipertensión en la infancia y adolescencia

Grupo de edad	Causa	
	Más frecuente	***Menos frecuente***
RN y lactante	– Trombosis de la arteria renal. – Estenosis de la arteria renal. – Malformación renal congénita. – Coartación de aorta.	– Displasia broncopulmonar. – Ductus arterioso persistente. – Hemorragia intraventricular.
1-6 años	– Nefropatía parenquimatosa. – Coartación de aorta.	– Estenosis de la arteria renal. – Hipercalcemia. – Neurofibromatosis. – Tumores neurogénicos. – Feocromositoma. – Exceso de mineralocorticoides. – Hipertiroidismo. – HTA esencial.
6-18 años	– HTA esencial. – Nefropatía parenquimatosa.	– Todos los enumerados en el grupo anterior.

La angiotensina II es un vasoconstrictor potente que provoca un aumento en la presión arterial. Estimula la secreción de aldosterona, lo que provoca un aumento ulterior en la presión arterial relacionado con la retención de agua y sodio.

Sistema nervioso autónomo

La estimulación del sistema nervioso autónomo puede causar tanto vasodilatación como vasoconstricción. Por tanto, el sistema nervioso autónomo tiene un *rol* muy importante en el mantenimiento de la presión arterial, también es importante como mediadores de los cambios rápidos que se producen en la presión arterial en respuesta al estrés y al ejercicio físico.

Hay, no obstante, poca evidencia que sugiera que la adrenalina y la noradrenalina puedan tener importancia en la causa de la HTA. De todas maneras, sus efectos son particularmente importantes, ya que las drogas que bloquean el sistema nervioso simpático producen una disminución de la presión arterial y tienen un efecto terapéutico bien definido.

Es probable que la HTA esté relacionada con una interacción entre el sistema nervioso autonómico y el sistema renina-angiotensina, junto con otros factores que incluyen el sodio, el volumen circulatorio y otras hormonas recientemente descubiertas.

Disfunción endotelial

Las células endoteliales vasculares tienen una participación principal en la regulación cardiovascular produciendo un gran número de agentes vasoactivos locales incluyendo la molécula vasodilatadora óxido nítrico y el péptido vasoconstrictor endotelina. La disfunción endotelial ha sido implicada en la HTA esencial humana.

Sustancias vasoactivas

Muchos otros sistemas vasoactivos y los mecanismos que afectan el transporte de sodio y el tono vascular están involucrados en el mantenimiento de la presión arterial normal. No es claro, no obstante, que parte de estos sistemas participan en el desarrollo de la presión arterial normal. La bradikinina es un potente vasodilatador que es inactivado por la enzima de conversión de la angiotensina.

La endotelina es un vasoconstrictor endotelial potente que puede generar un aumento de sal sensible de la presión arterial.También activa los sistemas renina-angiotensina locales.

Los factores de relajación endotelial, ahora conocidos como óxido nítrico, son producidos por el endotelio arterial y venoso y se difunden a través de la pared vascular dentro del músculo liso causando vasodilatación.

El péptido natriurético atrial es una hormona segregada por la aurícula en respuesta a un incremento de volumen sanguíneo. Su efecto es incrementar la excreción renal de agua y sal, como una suerte de diurético natural. Un defecto en este sistema puede causar retención hídrica e hipertensión.

El transporte de sodio a través de las paredes del músculo liso vascular influye la presión arterial por medio de su interrelación con el transporte de calcio. La ouabaina puede ser una sustancia símil esteroide, que se piensa interfiere con el transporte de sodio y calcio aumentando la vasoconstricción.

Hipercoagulabilidad

Los pacientes con hipertensión demuestran anormalidades de la pared vascular (disfunción o daño endotelial), en los constituyentes sanguíneos (niveles anormales de factores homeostáticos, activación plaquetaria y fibrinolisis) y en el flujo sanguíneo (viscosidad y reserva de flujo), sugiriendo que la HTA promueve un estado de hipercoagulabilidad o protrombótica. Estos componentes impresionan estar relacionados al daño de órgano blanco y el pronóstico a largo plazo. Algunos de estos componentes también pueden ser alterados por el tratamiento antihipertensivo.

Sensibilidad a la insulina

Epidemiológicamente, hay un agrupamiento de varios factores de riesgo para HTA que incluyen obesidad, intolerancia a la glucosa, diabetes e hiperlipidemia. Esto ha llevado a la sugerencia de que estos factores representan una sola entidad (síndrome metabólico), con una vía final común que lleva a un aumento de la presión arterial y daño vascular.

Factores genéticos

Aunque genes aislados y factores genéticos se han vinculado al desarrollo de la HTA esencial, múltiples genes, contribuyen al desarrollo de la enfermedad en un individuo particular. De todas maneras, es extremadamente difícil determinar con seguridad la contribución relativa de cada uno de estos genes.

La hipertensión es 2 veces más común en sujetos que tienen 1 ó 2 parientes hipertensos. Muchos estudios epidemiológicos sugieren que los factores genéticos constituyen aproximadamente el 30 % de las variaciones en la presión arterial en distintas poblaciones. Alguna concordancia familiar es debida, no obstante, a estilos de vida compartidos, sobre todo factores dietarios.

Influencia intrauterina

Hay una evidencia creciente de que influencias fetales, particularmente el peso al nacer, puede ser determinante

de la presión arterial en la vida adulta. Por ejemplo, los niños pequeños al nacer tienen mayor tendencia a tener mayores presiones sanguíneas en la adolescencia y ser hipertensos en la vida adulta . Los niños que son mas chicos de lo normal para su edad son también proclives a tener anormalidades metabólicas asociadas al desarrollo ulterior de HTA y enfermedad cardiovascular tales como la insulinorresistencia , diabetes , hiperlipidemia y obesidad abdominal.

DIAGNÓSTICO

Aparataje. En los niños la PA debe medirse idealmente con un esfigmomanómetro de columna de mercurio enrasado a «cero mm Hg» por considerarse el sistema más preciso; si no se dispone de esfigmomanómetro de mercurio puede usarse un aneroide, pero debe calibrarse antes con uno de mercurio periódicamente. Un aspecto importante en la medición de la PA en la infancia es la utilización de brazaletes de tamaño adecuado a la circunferencia del brazo del niño, de tal forma que la bolsa neumática interna abarque más del 50 % de la circunferencia del brazo. En caso de duda entre 2 tamaños es preferible siempre elegir el mayor. En el cuadro 143.4 aparecen las medidas recomendadas de las bolsas neumáticas y los límites de medida de la circunferencia del brazo para su elección. El fonendoscopio será de tamaño pediátrico y se utilizará la campana para la auscultación de los latidos arteriales.

Cuadro 143.4. Medidas para la correcta selección del brazalete

Circunferencia	Anchura bolsa brazo	Brazalete neumática
Hasta 18,5 cm	7,5 cm	Niño
18,6 – 22,5 cm	9 cm	Adolescente
>22,6 cm	12 cm	Adulto

Procedimiento. En cada visita clínica es recomendable realizar 2 mediciones PA separadas por un mínimo de 2 min. El niño estará sentado con el antebrazo apoyado sobre una mesa. El manguito se coloca sin arrugas aproximadamente a la altura del corazón y dejando suficiente espacio para la colocación del fonendoscopio en la fosita cubital.

Antes de proceder a las lecturas es recomendable determinar la presión de obliteración del pulso radial; se insufla después mediante el manguito neumático 20 mm Hg por encima del nivel de abolición del pulso radial. La columna del mercurio desciende a una velocidad aproximada de 2 mm Hg por segundo. Se considera PA sistólica (PAS) la audición del primer latido arterial o fase 1 de Korotkoff. La PA diastólica (PAD) se define por un cambio del tono de los ruidos arteriales, fase IV de Korotkoff.

En los niños pequeños es relativamente frecuente que los ruidos arteriales se oigan hasta «cero» mm Hg; por tanto, no reflejan verdadero nivel de la PAD. En estos casos, el valor de la PAD se tomará en la fase IV.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una vez diagnosticada una PA elevada en un niño (repetir medición por lo menos en 3 diferentes oportunidades), el médico debe obtener una adecuada historia familiar y personal. Recordar que la HTA puede evolucionar asintomática por períodos prolongados.

El niño hipertenso debe evaluarse individualmente según edad, género, niveles de PAS y PAD, partiendo con una anamnesis y examen físico completo, además deben evaluarse factores de riesgo genéticos y ambientales de HTA. Debe investigarse antecedentes de HTA y/o enfermedades cardiovasculares familiares y sobre mecanismos genéticos relacionados con la PA que incluyen: flujo eritrocitario de sodio, excreción de kalicreína, fenotipo II de la haptoglobina, sensibilidad a la sal, al igual que sobre niveles anormales de lípidos y resistencia a la insulina. La anamnesis debe incluir antecedentes sobre peso de nacimiento y peso de la placenta.

La edad del niño debe dirigir el tipo de antecedente que se busca. En el período neonatal, el uso de catéter umbilical o la presencia de displasia broncopulmonar. En niños mayores, antecedentes de patologías que cursan con HTA, glomerulonefritis, síndrome hemolítico urémico, infección urinaria, nefropatía del reflujo, uropatías obstructivas y nefropatías familiares. En adolescentes, el uso de drogas o exposición a sustancias hipertensoras.

El pediatra no debe escatimar esfuerzos en buscar causas curables de la HTA. El tiempo usado en explorar la historia y hábitos de un niño hipertenso son recompensados largamente, ya que permitirá un estudio evaluativo dirigido.

Los síntomas de HTA son escasos, poco relevantes y aparecen tardíamente o cuando las cifras de presión se han elevado mucho. Consisten en cefalea occipital al despertar, que disminuye a lo largo del día, abombamiento, tinitus y epistaxis.

El examen físico debe hacer hincapié en:

- La búsqueda de formas curables de hipertensión.
- Estimar cuantitativamente los efectos colaterales o repercusión sistémica de la hipertensión.

El peso y la estatura son importantes, una detención del crecimiento puede estar indicando una enfermedad renal crónica, una acidosis tubular distal, hipertensión severa. La obesidad se asocia a hipertensión esencial. Los pulsos deben tomarse en decúbito y de pie y en las 4 extremidades. La desaparición o disminución

en intensidad de los pulsos en las extremidades inferiores inclinan hacia coartación de la aorta, hecho que se acentúa si previamente se ha sometido el individuo a ejercicios físicos.

En la cara, detectar signos de Cushing. El fondo del ojo es útil para evaluar la severidad de la hipertensión, pero no siempre está alterado.

En el cuello debe realizarse la palpación del tiroides y la auscultación de soplos.

El corazón es un órgano de choque de la hipertensión y responde con hipertrofia del ventrículo izquierdo. La aparición de un cuarto ruido, ritmo de galope, de soplos y la auscultación de frotes bilaterales en las bases pulmonares puede indicar una falla ventricular izquierda, secundaria a la hipertensión.

El examen abdominal es importante. Deben buscarse masas de origen renal (Wilms) o extrarrenal, como el feocromocitoma. La existencia de soplos puede indicar una estenosis de arteria renal.

La evaluación de los caracteres sexuales secundarios es necesaria, ya que en el síndrome adrenogenital hay desarrollo precoz en hombres y virilización en mujeres.

Loa datos obtenidos en la anamnesis y el examen físico permiten al médico seleccionar los estudios de laboratorio más adecuados en la fase siguiente de la evaluación.

Los estudios bioquímicos y por imágenes se emplean para investigar los principales sistemas orgánicos: endocrino, renal y cardiovascular. Aunque un aumento de la actividad de renina plasmática o de las determinaciones de renina sugieren enfermedad vascular renal, un valor bajo puede ser más significativo, aún porque implica causas endocrinas o genéticas de hipertensión.

Los siguientes trastornos presentan bajas concentraciones de renina: defectos enzimáticos relacionados con los esteroides (deficiencia de 11-betahidroxilasa esteroide, deficiencia de 11–alfahidroxilasa esteroide, deficiencia de 17, 20–liasa), hiperaldosteronismo (aldosteronismo primario, hiperplasia corticosuprarrenal, aldosteronismo primario idiopático, aldosteronismo remediable por glucocorticoides), excesos aparente de mineralocorticoides y defectos no esteroideos (síndrome de Liddle, seudohipoaldosteronismo II o síndrome de Gordon). En estos casos, la hiperactividad del canal epitelial del sodio (CeNa), ya sea como efecto primario o secundario, produce retención de sal y expansión de volumen e hipertensión. Si bien estos trastornos específicos son infrecuentes, los polimorfismos del CeNa pueden ser frecuentes y han sido involucrados como promotores de hipertensión esencial.

Debido a que los trastornos renales son una de las causas más frecuente de hipertensión secundaria en los niños, muchos estudiosos investigan la posibilidad de enfermedad renal parenquimatosa o vascular. Por ejemplo, un hemograma completo puede detectar la anemia de la nefropatía crónica, el análisis de orina proporciona un índice de la función glomerular (proteinuria, hematuria) y de la función tubular (pH, densidad , glucosa).

TRATAMIENTO

El objetivo fundamental será reducir las cifras tensionales por debajo del percentil 90. En primer lugar, es necesario descartar la HTA secundaria. Si se confirma la causa esencial adoptaremos:

Medidas no farmacológicas: se recomendarán las mismas que para el resto de los hipertensos. Su cumplimiento adecuado permite el control tensional de la mayoría de los pacientes.

Medidas farmacológicas: el tratamiento farmacológico estará indicado en los siguientes casos:

– HTA diastólica no controlada con medidas generales.
– Síntomas y signos derivados de la HTA.
– Afectación de órganos diana.

Los fármacos que se deben utilizar serán (Cuadro 143.5):

Diuréticos: Debe comenzarse con ellos, ya que ofrecen buen resultado y alta eficiencia. El efecto secundario más importante en esta edad es la depleción de volumen.

Betabloqueantes: pueden asociarse a los diuréticos si no se obtiene respuesta. Contraindicados en asmáticos.

IECA y calcioantagonistas: son muy útiles en la HTA de origen renal. Aunque faltan estudios en la HTA esencial presentan un futuro muy prometedor.

En las crisis hipertensivas está indicado el nifedipino sublingual a dosis de 0,2 a 0,5 mg/kg. Si no desciende la presión arterial es necesario remitir al paciente urgentemente a un centro hospitalario.

El tratamiento quirúrgico está indicado en la coartación aórtica, estenosis de la arteria renal, feocromocitoma y nefropatías unilaterales que sean susceptibles a corrección.

Hipertensión renovascular

La hipertensión renovascular (HRV) se define como el aumento de la presión arterial sistémica, causada por lesión o lesiones vasculares que disminuyen el flujo sanguíneo en parte o la totalidad de uno o ambos riñones. Su frecuencia varía entre el 3 y el 25 % de las causas secundarias de HTA. Su descripción es importante, porque sus manifestaciones por lo general son graves, pero al mismo tiempo son susceptibles de curación definitiva.

Cuadro 143.5. Antihipertensivos para el tratamiento de la hipertensión en niños

Droga	Forma de presentación	Dosis mg/kg/día	Dosis diarias	Efectos colaterales
Diuréticos	Hidroclorotiazida (comp. 50 mg)	1-2	1	Hipocalemia, hiperglicemia, Hipercolesterolemia
	Furosemida (comp. 40 mg amp 20 y 50 mg)*	1-4	1-2	Hipocalemia, ototoxicidad
	Espironolactona (comp. 25 mg)	1	1-2	Hipercalcemia, ginecomastia, tumores
Bloqueadores adrenérgicos	Agonista alfa 2 clonidina (comp. 0,15 mg)	0,05-0,3	3	
	Bloqueador alfa 1 doxazosina (comp. 1-2-4 mg)**	0,02	1	
	Bloquedor beta propanolol (comp. 10-20-40 mg)	1-2	2-3	Bradicardia, bloqueo A-V Insuficiencia cardíaca, asma, hipoglicemia
	Bloqueador alfa y beta Labetalol (comp. 100-200 mg)* (amp. 20-100 mg)	3	2	Cefalea, mareos
Vasodilatadores	Hidralazina (comp. 10 y 50 mg)*	1-2	2-3	Taquicardia, cefalea, vértigo, reacción tipo lupus
	(amp. 20 mg)	0,1- 0,2 mg/kg/hora		
	Diazóxido (amp. 300 mg)*	3-5 mg/kg/dosis		Hiperglicemia, retención de agua y sodio
	Nitroprusiato de sodio (amp. 50 mg)*	1-8 ug/kg/min		Intoxicación con tiocianato
	Minoxidil (comp. 10 ml)	0,1-0,2	1-2	Hirsutismo
Inhibidores de la enzima convertidora	Captopril (comp 25-50 mg)*		1-2	Hipercalemia, pérdida del gusto, pénfigo, deterioro funcional de riñones isquémicos
	< 6 meses	0,05-0,5		
	> 6 meses	0,5-2,0		
	Enalapril (comp. 5-10-20 mg)*	0,08-0,1	1-2	Hipotensión, edema angioneurótico
Bloqueador receptor de la angiotensina II	Losartán	0.7-1,4	1	
	Irbesartán (comp. 150-300 mg)**	1	1	
Bloqueador de los canales de calcio	Nifedipino (comp. sublingual 10-20 mg)*	0,25-0,50	3	Taquicardia, mareos, edema

* Utilizadas en emergencias hipertensivas.
** Dosis aproximadas. No hay experiencia.

La displasia fibromuscular (predominantemente medial) es la causa más frecuente de HRV. Es asintomática en el 60 % de los enfermos; en todas las edades las manifestaciones pueden ser secundarias a la hipertensión grave: insuficiencia cardíaca congestiva, edema cerebral, trastornos de la visión. Constituye un ejemplo típico de hipertensión dependiente de renina y responde satisfactoriamente a la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), lo que da lugar a una prueba diagnóstica y terapéutica con captopril, que no siempre es positiva. Este tipo de hipertensión puede corregirse quirúrgicamente por exégesis de la zona estenosada y autotransplante renal.

La trombosis de la arteria renal , como complicación del cateterismo de la arteria umbilical, es en la actualidad una causa común de HRV en el neonato. En niños mayores, las complicaciones tromboembólicas ocurren después de traumatismos o de angiografías, en el grupo de las enfermedades genéticas la neurofibromatosis causa con mayor frecuencia HRV, es una displasia congénita de los tejidos ectodérmicos que altera comúnmente la aorta abdominal, las arteria renales, la carótida interna y las arterias vertebrales.

La arteritis inespecífica, enfermedad "sin pulso" o enfermedad de Takayasu, es una alteración de naturaleza inflamatoria, relativamente frecuente en México y en países asiáticos, las lesiones generalmente afectan la aorta, las arteria renales, la carótida o sus ramas, de forma aislada o simultáneamente en varias arterias, en un brote o en aparición secuencial.

Pasos para el diagnóstico de hipertensión renovascular:

- Demostrar la estenosis por arteriografía:
  – Eco-Doppler.
  – Angiografía de sustracción digitálica.
  – Resonancia magnética nuclear.
  – Arteriografía renal selectiva.
  Otros:
  – Angiografía digital con CO_2
  – Angiografía espiral computarizada.
- Determinar la significación patofisiológica de la lesión estenótica:
  – Pruebas que detectan la dependencia de la HTA de la renina:
  Actividad de renina plasmática.
  Aumento de la actividad de la renina plasmática posterior a I-ECA.
  Prueba farmacológica de captopril.
  – Pruebas que detectan y localizan la alteración funcional renal producida por el exceso de producción de renina.
  Pielograma IV secuencial.
  Eco-Doppler.
  Renograma/Gammagrafía basal y posadministración de I-ECA.
  Dosificación de renina por separado en venas renales.
  Cálculo de los índices de renina.

Cura de la hipertensión por intervención, ej: angioplastia transluminalpercutánea (ATP), revascularización quirúrgica o nefrectomía.

La pruebas iniciales, el sedimento urinario, el urocultivo y las determinaciones de concentración sanguínea de urea y creatinina normales excluyen las causas parenquimatosas renales de HTA, aunque existen casos de HRV con lesiones bilaterales que pueden presentar retención de azoados y proteinuria.

La determinación de actividad de renina plasmática (ARP) y la imagenología renal son los elementos más importantes para establecer el diagnóstico de HRV.

La determinación de ARP en muestras de sangre de la vena renal y de cava inferior por abajo y por arriba de la entrada de la venas renales, ya sea que el paciente reciba un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, es útil para definir si la hipertensión es causada por estenosis de la arteria renal, la positividad de la prueba muestra elevación de la ARP en la zona sospechosa y disminución de la zona normal.

La urografía excretora sirve para mostrar asimetría del tamaño de los riñones y de formaciones en el sistema pielocalicial.

La tomografía axial computarizada es un procedimiento útil para identificar anormalidades en el parénquima renal, pero es menos útil para HRV. La resonancia magnética nuclear pone de manifiesto los vasos renales, pero su especificidad y sensibilidad en niños no es suficiente.

La gammagrafía con radioisótopos sirve para determinar el flujo renal y la función cortical.

La arteriografía es de importancia primordial para establecer el plan quirúrgico. La arteriografía estándar, la substracción digital y la angiografía de substracción venosa digital proporciona imágenes bien definidas de los vasos renales.

El examen con ultrasonografía sirve para obtener una visión general del contorno renal y de las áreas suprarrenales, en combinación con la técnica de Doppler renal se pueden examinar las características del flujo de la aorta en comparación con la zona proximal y distal de la arteria renal, al agregar un inhibidor de la ECA se reduce a veces el flujo renal sanguíneo y disminuyen la función renal en el riñón con estenosis de la arteria. Para realizar el estudio se determina inicialmente el flujo arterial y se administra captopril en dosis de 0,3 mg/kg. Una hora más tarde se repite la determinación del flujo arterial, la disminución franca sugiere la presencia de estenosis de arterial renal.

Factores de sospecha de HRV

- Debut de la HTA antes de los 3 años.
- HTA–maligna.
- Asimetría renal funcional o morfológica.
- Soplo sisto–diastólico abdominal.
- Hipertensión refractaria a tratamiento.
- Deterioro reciente de causa no precisada de la función renal.
- Con I–ECA descenso >20 % de la función renal o disminución brusca de la TAD>15 mm Hg.

Puntos claves de la hipertensión renovascular

- Causa más frecuente de hipertensión en el menor de 3 años.
- La lesión vascular habitual es la fibrodisplasia.
- La alteración es bilateral en el 40 % de los casos.
- Sintomatología inespecífica.
- La arteriografía renal selectiva es la única técnica diagnóstica unánimemente aceptada.
- Tratamiento de elección es la revascularización de los riñones mediante la angioplastia transluminal o técnicas quirúrgicas.
- Uso de fármacos hipotensores.

TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico, se plantean las siguientes variantes terapéuticas:

- ATP como primera opción en las lesiones de la arteria principal o el ostium, es especial en los casos con fibromatosis y arteritis.
- Cirugía revascularizadora, autotrasplante o nefrectomía, este último en los casos con riñones atróficos, afuncionales, productores de renina y que no responden a tratamiento farmacológico.
- Tratamiento farmacológico con hipotensores y/o diuréticos convencionales y a las dosis habituales, en el período previo a la intervención o cuando estas estuvieran contraindicadas, falla de las técnicas de revascularización o por decisión familiar o personal.
- Combinación de ATP y cirugía.

La elección del tratamiento se realizará mediante discusión del equipo de trabajo en forma individualizada donde se valoraran las condiciones clínicas, riesgo-beneficios, el consentimiento familiar en los niños menores y del propio paciente en los adolescentes.

Bibliografía

Primatesta P, Falaschetti E, Poulter NR. Birth weight and blood pressure in childhood: results from the Health Survey for England. Hypertension 2005;45:75 – 9.Alper Jr AB, Chen W, Yau L, et al. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. Hypertension 2005;45:34–8.

Flynn JT, Alderman MH. Characteristics of children with primary hypertension seen at a referral center. Pediatr Nephrol 2005;20:961– 6.

Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med 2004;350:2362 –74.

Mitsnefes MM, Ho P-L, McEnery PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). J Am Soc Nephrol 2003;14:2618–22.

Mitsnefes MM, Stablein D. Hypertension in pediatric patients on long-term dialysis: a report of North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). Am J Kidney Dis 2005;45:309– 15.

Mitsnefes MM, Khoury PR, McEnery PT. Early post transplantation hypertension and poor longterm renal allograft survival in pediatric patients. J Pediatr 2003;143:98– 103.

Textor SC. Renal parenchymal diseases and hypertension. In: Wilcox C, editor. Atlas of diseases of the kidney. Available at: http://www.kidneyatlas.org. Accessed July 1, 2004.

Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns study.JAMA 2003;290:2277– 83.

Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. JAMA 2003;290:2271– 6.

Sorof JM, Alexandrov AV, Garami Z, et al. Carotid ultrasonography for detection of vascular abnormalities in hypertensive children. Pediatr Nephrol 2003;18:1020–4.

Daniels SR, Witt SA, Glascock B, et al. Left atrial size in children with hypertension: the influence of obesity, blood pressure, and left ventricular mass. J Pediatr 2002;141:186– 90.

Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. Circulation 2005;111:1999–2012.

Mark M. Mitsnefes, MD, MS. Hypertension in Children and Adolescents. Pediatr Clin N Am 53 (2006) 493– 512

The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents]Pediatrics 114(2):555-576, Ago 2004.

Flynn, J. T. (2009). Hypertension in the young: epidemiology, sequelae and therapy. *Nephrol Dial Transplant* 24: 370-375

Kumar, H. K.V.S., Modi, K. D., Patnaik, S. K., Capewell, S., Critchley, J. A., Bibbins-Domingo, K., Goldman, L. (2008). Adolescent Overweight and Coronary Heart Disease. *NEJM* 358: 1521-1522.

Capítulo 144

Insuficiencia renal

María Caridad Duarte Pérez, Diana P. Durán Casal, José Florín Yrabién, Nancy Cazorla Artiles, Greta Seoane Iglesias, Lourdes Pérez Clemente, Nery Campaña Cobas

Insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda (IRA) se define como una rápida disminución de la función renal con la consiguiente incapacidad del riñón para mantener el equilibrio líquido, electrolítico y ácido-básico, esto trae consigo retención de productos de desecho, y es provocada principalmente por hipovolemia, nefrotoxinas, nefropatías y enfermedades vasculares renales locales o sistémicas. La IRA se presenta en el 2 al 3 % de los niños ingresados en hospitales terminales y hasta en 8 % de los recién nacidos ingresados en unidades de cuidados intensivos.

En el curso de la IRA, el flujo urinario generalmente está disminuido (<0,5 ml/kg/h en el niño y <1 ml/kg/h en el recién nacido), pero puede estar normal o incluso aumentado en la IRA no oligúrica.

CAUSA

Los niños son susceptibles a una serie de insultos que son capaces de producir daño renal, los cuales pueden ser isquémicos, tóxicos, infecciosos, inmunológicos, y obstructivos. La causa básica puede estar influida, a su vez, por otros factores, como la edad, condiciones generales con las que se presenta el paciente, aspectos socioeconómicos y tecnológicos. Generalmente, se encuentran una serie de factores combinados en el desarrollo de una IRA, así vemos que la necrosis tubular

aguda (NTA) raramente sigue a un episodio aislado de hipotensión arterial; a menudo se observa cuando concurren la deshidratación, la hemorragia y la sepsis como factores predisponentes.

Es conveniente ante una IRA conocer el sitio de origen del desorden que la produce, ya que de ello derivan la conducta y acciones terapéuticas. La causa puede ser dividida en trastornos que afectan la perfusión renal (IRA prerrenal), los que afectan el parénquima renal propiamente dicho (IRA renal o intrínseca) y los que comprometen el flujo urinario (IRA posrenal).

Causas de la IRA

IRA prerrenal

- Hipovolemia, diarreas, quemaduras, paso de líquido a tercer espacio (síndrome nefrótico, sepsis), enfermedades tubulares con poliuria y aumento de pérdidas renales, hemorragias.
- Insuficiencia cardíaca congestiva o restrictiva (pericarditis o taponamiento cardíaco).
- Síndrome hepatorrenal.

IRA intrínseca o renal

- Enfermedades vasculares:
- Estenosis de la arteria renal.
  - – Síndrome hemolítico urémico (SHU).
  - – Trombosis de arterias y venas renales.
  - – Necrosis cortical renal (después de hipoxia perinatal).
  - – Lesión isquémica prerrenal que se prolonga.
- Glomerulopatías
  - – Glomerulonefritis aguda posinfecciosa.
  - – Lupus eritematoso sistémico (LES).
  - – Nefritis de la púrpura de Scholein–Henoch.
  - – Glomerulonefritis ANCA positiva.
  - – Glomerulonefritis por anticuerpos antiMBG.
  - – Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP).
  - – Glomerulonefritis rápidamente progresiva.
- Necrosis tubular aguda.
- Nefritis intersticial aguda.
- Rabdomiolisis (convulsiones prolongadas).
- Invasión o infiltración tumoral.
- Síndrome de lisis tumoral.
- Drogas (AINES, IECA, antibióticos, quimioterápicos, medios de contraste radiológico).
- Malformación congénita parenquimatosa (agenesia renal bilateral, displasias o hipoplasias bilaterales, riñones poliquísticos).

IRA posrenal

- Valva de uretra posterior.
- Obstrucción de la unión pieloureteral bilateral.
- Obstrucción de la unión ureterovesical bilateral.
- Ureterocele.
- Vejiga neurogénica.
- Tumores y coágulos sanguíneos.
- Obstrucción al flujo urinario en un riñón único.

EPIDEMIOLOGÍA

En la edad de RN el desarrollo tecnológico ha favorecido un incremento estable en la incidencia de IRA, que se piensa sea debido a una mayor supervivencia de los neonatos de muy bajo peso, a un amplio uso de drogas capaces de modificar la perfusión renal y a mejores técnicas diagnósticas.

La variación de la incidencia tiene un amplio rango de oscilación en relación con los criterios diagnósticos utilizados, desde 1 % hasta 23 %. En otra serie relacionada con el peso al nacer se reporta 11 % en los menores de 1 000 g, 2 % de 1 000 a 1 500 g y 0,5 % con más de 1 500g.

En una investigación realizada por *Gordillo y cols.* en el Hospital "Federico Gómez" de Ciudad de México, en 52 pacientes con IRA encontraron que el 17 % eran menores de 2 años, 33 % neonatos, de los cuales fallecieron 30 %.

La incidencia de oliguria neonatal oscila del 43 al 93 % y la prevalencia se ha calculado en 56 %.

Las causas más frecuentes de IRA en RN son las hemorragias con hipovolemia y *shock*, la asfixia del periparto y las anomalías congénitas.

En lactantes y preescolares, la deshidratación intensa con *shock* en el curso de diarreas agudas o de las sepsis son causas frecuentes de IRA.

El SHU se presenta en determinados países, en donde adquiere un carácter endémico en algunas regiones de los Estados Unidos, Canadá, Francia, Argentina, etc.

En los países desarrollados, la causa más frecuente de IRA es en la cirugía de cortocircuito cardiopulmonar en cardiopatías congénitas.

En la edad escolar se observa la IRA con frecuencia variable en el curso de glomerulonefritis posestreptocócica (GNAPE).

Las intoxicaciones agudas por insecticidas o solventes orgánicos de uso industrial (etilenglicol) y medicamentos, son causa frecuente de IRA.

En las grandes catástrofes como las guerras y terremotos se desarrolla IRA por hipovolemia y *shock* y también por rabdomiolisis, por la gran destrucción hística en heridos y politraumatizados. Se ha calculado que de los ocupantes de un edificio hasta el 15 % pueden presentar IRA en caso de terremotos.

Otra causa importante de IRA se produce durante el tratamiento intensivo que hoy reciben los tumores y las leucemias, desarrollando un síndrome de lisis tumoral.

FISIOPATOLOGÍA

La IRA prerrenal se presenta en el curso de cualquier enfermedad caracterizada por hipovolemia o bajo gasto cardíaco lo que lleva a inadecuada perfusión renal y caída del filtrado glomerular, secundariamente a esto se producen mecanismos neurales y humorales que incluyen activación del sistema nervioso simpático, sistema renina–angiotensina–aldosterona y liberación de hormona antidiurética. Al nivel glomerular varios mecanismos compensatorios tratan de preservar la perfusión glomerular y la presión de filtración, estos incluyen la síntesis intrarrenal de prostaglandinas vasodilatadores (prostaciclinas, prostaglandina E2), calicreínas y quininas y óxido nítrico, los cuales producen vasodilatación de la arteriola aferente y la angiotensina II induce vasoconstricción de la arteriola eferente aumentando de esta forma la presión glomerular y el filtrado. Si la hipoperfusión se mantiene puede llevar a un daño isquémico intrínseco del riñón.

Algunas de las causas de IRA prerrenal cursan con hipervolemia (insuficiencia cardíaca congestiva y el síndrome hepatorrenal), pero tienen una disminución del volumen circulatorio efectivo que llega al riñón. El síndrome hepatorrenal se presenta en un niño con enfermedad hepática severa y ausencia de cualquier otra causa identificable de enfermedad renal al parecer desencadenado por una severa vasoconstricción renal.

IRA intrínseca o renal. Puede ser desencadenada por lesión de cualquiera de las estructuras que componen el riñón (lecho vascular, glomérulo, túbulos e intersticio).

El síndrome hemolítico urémico es la causa más común de IRA en niños. Su presentación típica es siguiendo una infección por *E. coli* (serotipo O_{157}:H_7) la cual produce enfermedad gastrointestinal con colitis hemorrágica y además anemia hemolítica y trombocitopenia. El sistema nervioso central puede estar afectado y el paciente presentar letargia, coma, convulsiones, etc.

La trombosis de arteria y vena renales raramente causan IRA, solo lo hacen cuando la trombosis es bilateral o se presenta en un riñón solitario. Esto se ve principalmente en recién nacido y lactante, clínicamente se caracteriza por hematuria y riñón aumentado de tamaño, el diagnóstico se realiza con el ultrasonido Doppler y la tomografía renal.

La necrosis cortical renal se presenta en el período perinatal por hipoxia y se caracteriza por oliguria, hematuria, hipertensión y un riñón pobremente perfundido.

La célula tubular proximal es extremadamente sensible a la isquemia, la deprivación de oxígeno produce una rápida degradación de ATP a ADP y AMP, si la isquemia se prolonga el AMP es metabolizado a nucleósidos e hipoxantina.

La isquemia mantenida lleva a una pérdida de la función mitocondrial, durante la reperfusión la hipoxantina contribuye a la generación de superóxido, aumentan los niveles de radicales libres de oxígeno y se produce daño oxidativo con injuria celular y alteraciones del citoesqueleto de actina de la célula tubular, con desprendimiento celular causando obstrucción y aumento de la presión intratubular. Por la isquemia y las alteraciones en el citoesqueleto se abren las uniones estrechas entre las células y se produce escape del filtrado glomerular (retrodifusión) hacia la sangre; además, la reabsorción de sodio en el túbulo proximal está disminuida, lo cual conlleva a sobrecarga para el túbulo distal y disminución del filtrado glomerular.

Cualquier tipo de glomerulonefritis puede presentarse con IRA si las lesiones anatomopatológicas son severas.

La necrosis tubular aguda ocurre principalmente en niños críticamente enfermos que han estado expuestos a sustancias nefrotóxicas e isquemia renal. La administración de AINES o IECA en un paciente con disminución de la perfusión renal puede llevar a una necrosis tubular, al igual que otras drogas o toxinas (antibióticos, quimioterápicos, medios de contraste, acetaminofen, anfotericin B, ifosfamida, cisplatino).

La nefritis intersticial aguda es una causa de IRA y se presenta como resultado de una reacción de hipersensibilidad a agentes terapéuticos o infecciones.

El riñón es un órgano susceptible al efecto de sustancias tóxicas. Recibe el 25 % del gasto cardíaco, las sustancias tóxicas se concentran a este nivel en los procesos de reabsorción y secreción tubular, la gran área de superficie de la membrana luminal y la hipoxia medular son razones que explican esta susceptibilidad. Hay similitudes entre el daño tubular agudo nefrotóxico y el desencadenado por la isquemia reperfusión y muchas veces se asocian la isquemia con el daño tóxico. Las sustancias nefrotóxicas inhiben la respiración mitocondrial con daño de la célula tubular y muerte. Un ejemplo de alteración isquémica y nefrotóxica es el síndrome de aplastamiento muscular, en el cual tiene lugar un colapso vascular importante y liberación de pigmentos (mioglobina) que son tóxicos para las células tubulares renales.

Los pacientes con leucemia o linfoma pueden desarrollar IRA secundaria a un síndrome de lisis tumoral desencadenado por el tratamiento con quimioterápicos. Las células destruidas liberan ácido úrico y sus precursores, metabolitos de purina y fósforo, los cuales pueden precipitar y formar cristales en el túbulo o la microvasculatura renal.

IRA obstructiva. Para que se produzca una IRA obstructiva, la obstrucción debe ser al nivel de uretra, ambos uréteres o unilateral en un paciente con riñón

único. Durante las primeras horas de la obstrucción continúa la filtración glomerular y se produce un aumento de la presión intraluminal por encima del sitio de obstrucción. Esto es seguido por una caída importante del filtrado glomerular debido a hipoperfusión de muchos glomérulos por una intensa vasoconstricción preglomerular.

Durante la obstrucción, se reduce la absorción neta de sodio al nivel de las nefronas y de esta forma disminuye la capacidad de concentración y dilución de la orina y, por tanto, incapacidad para generar alta osmolaridad en el intersticio renal, además, disminuye la respuesta a la hormona antidiurética. La obstrucción también altera la acidificación de la orina por defecto de la nefrona distal para la acidificación.

Después de la liberación de la obstrucción se produce natriuresis y diuresis y es posible que se presenten complicaciones hidroelectrolíticas.

FISIOPATOGENIA

Las alteraciones fisiopatológicas de la IRA se derivan primariamente de la disminución del FG y de las alteraciones de la función tubular. Como consecuencia se produce reducción de la diuresis, que limita la ingestión de agua y sustancias energéticas. Los trastornos digestivos que acompañan a estos pacientes como la anorexia, vómitos e intolerancia a los alimentos contribuyen a la disminución de su ingesta. En estas condiciones, el organismo se ve privado de la energía suficiente y está obligado a utilizar sus reservas energéticas (grasas, carbohidratos y proteínas) desarrollando un estado hipercatabólico. También, en ocasiones, existen factores agravantes, que como el estrés se añaden al estado hipercatabólico, como ocurre en casos de intervenciones quirúrgicas extensas, politraumatizados, quemaduras y sepsis. La catabolia juega un papel importante en las alteraciones bioquímicas que se presentan en la IRA, en la cual se aprecia no solo la elevación de la urea y creatinina, por el catabolismo proteico aumentado, sino además alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-básico.

Alteraciones del metabolismo del agua y sodio

En la IRA se aprecia una disminución urinaria de la eliminación de agua con aumento de su producción endógena procedente del metabolismo oxidativo y del catabolismo hístico, ambos aumentados, al cual se añaden en ocasiones, un incremento de la administración de líquidos, que da como resultado un exceso de agua en el organismo.

En la IRA se observa hiponatremia, habitualmente dilucional debido al exceso de agua, sin embargo, puede existir una verdadera disminución del sodio en deshidratación hiponatrémicas o en IRA no oligúricas, sobre todo cuando no se reponen las pérdidas urinarias de sodio. Se presenta hiponatremia, también por iatrogenia cuando se realiza una corrección inadecuada de las pérdidas del agua. Existe hiponatremia cuando por la presencia de una hipertonía del medio extracelular por existir estos solutos en exceso (glucosa y manitol) origina movimiento del agua a través de las membranas.

Estas alteraciones del agua y el sodio son la causa de la hipertensión arterial, por sobrecarga de volumen, a la cual se añade cierto grado de hiperreninemia.

Acidosis metabólica

Se produce en el curso de la IRA, por la incapacidad renal para eliminar ácidos y aniones ácidos, producidos por el metabolismo celular, con disminución en la generación de bicarbonato.

Hiperpotasemia

El potasio se elimina fundamentalmente por el riñón, se calcula que el 90 % de la ingesta diaria. Por tanto, la reducción de la FG y la disminución de su secreción tubular producen su incremento en el plasma. El catabolismo hístico aumentado acompañado de acidosis metabólica también contribuye a la hiperpotasemia. Se invoca además la falta de tiempo para activar los mecanismos de adaptación compensatorios extrarrenales, como el intestinal, ante la súbita e incrementada liberación de potasio.

Metabolismo del fósforo y el calcio

La hiperfosfatemia se origina por deficiente eliminación urinaria y aumento del catabolismo hístico.

La hipocalcemia se favorece por la hiperfosfatemia, la resistencia ósea a la PTH y la deficiencia de producción de 1-25 dihidroxi-vitamina D.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La IRA usualmente se presenta con oliguria (flujo urinario: 0,5 ml/kg/h o 1 ml/kg/h en el recién nacido), pero existen formas poliúricas (IRA por aminoglucósidos o por nefritis intersticial).

Debemos tomar una meticulosa historia clínica con el objetivo de definir la causa de la IRA. En un niño con historia de vómitos y diarreas es muy probable que se trate de una IRA prerrenal por hipovolemia, cuando se trata de un paciente con historia de infección estreptocócica y comienza con edema, hematuria e hipertensión debe tener una IRA intrínseca por glomerulonefritis aguda posinfecciosa. En un niño críticamente enfermo con historia de hipotensión y exposición a nefrotóxicos puede presentar una necrosis tubular aguda.

El paciente se torna pálido, polipneico por cierto grado de anemia y acidosis metabólica, con edema e hipertensión por retención hidrosalina.

Son frecuentes las manifestaciones del SNC como: depresión del sensorio, irritabilidad, inquietud u

obnubilación y coma. En ocasiones, el letargo y los vómitos son expresión de encefalopatía aguda.

Las convulsiones obedecen a un imbalance hidroelectrolítico, con frecuencia tetania hipocalcémica después de la corrección de una acidosis o por la propia encefalopatía.

Las arritmias generalmente se presentan por hipercaliemia, que puede conducir en ocasiones al paro cardíaco y la muerte.

A estas manifestaciones pueden agregarse síntomas y signos de la enfermedad de base que enmascaran el cuadro clínico de la IRA y retardan su diagnóstico.

DIAGNÓSTICO Y COMPLEMENTARIOS

Un interrogatorio detallado y un examen físico minucioso son necesarios para el diagnóstico de la IRA, detectar la causa y el posible origen. La pérdida de sangre o plasma y la deshidratación plantean el diagnóstico de IRA prerrenal. La anuria con globo vesical en un RN hacen sospechar una valva de uretra posterior. La nefromegalia con hematuria plantean la posibilidad de una trombosis de venas renales.

El diagnóstico de GNAPE se sospechará ante un paciente con antecedentes de amigdalitis, piodermitis o escarlatina 2 a 4 semanas antes que se presente un cuadro de oliguria, edema, hipertensión arterial y hematuria.

Es imprescindible evaluar el estado de hidratación del paciente para orientar la conducta terapéutica, para esto hay que auxiliarse del peso diario, toma de tensión arterial, evaluación del llene capilar y, sobre todo, si existe frialdad de extremidades, lo cual indica mala perfusión distal y posible hipovolemia.

El diagnóstico de IRA, se confirmará por los complementarios. El hemograma presenta generalmente anemia de tipo dilucional o hemolítica (LES, SHU), a veces leucopenia (LES) o trombocitopenia (LES, trombosis de vena renal, SHU) y fragmentación de los eritrocitos en el SHU.

La presencia de hematuria, proteinuria y cilindros urinarios (hemáticos o granulosos) nos sugiere IRA intrínseca por posible glomerulopatía, el hallazgo de leucocitos, cilindros leucocitarios y hematuria, y proteinuria discreta nos orienta a enfermedad tubulointersticial, y los eosinófilos urinarios nos hacen pensar en nefritis intersticial inducida por drogas.

En el plasma, la urea, creatinina y ácido úrico están elevados, y el pH y el contenido de CO_2 reducidos por acidosis metabólica.

Los electrólitos presentan hiponatremia e hipocloremia dilucional por la hipervolemia y en días posteriores puede existir hiperfosfatemia e hipocalcemia. La hipercaliemia se produce por aumento del catabolismo, disminución de su secreción tubular y salida del potasio de la célula al espacio extracelular por la acidosis metabólica. Se debe comprobar la repercusión cardíaca de la hipercaliemia en el ECG, las alteraciones se corresponden con las concentraciones del potasio en plasma y varían desde: ondas T altas y "picudas", al inicio, PR prolongado, ensanchamiento del complejo QRS, depresión del segmento ST, presencia de ondas QS, fibrilación ventricular y paro cardíaco.

La disminución de los niveles séricos del complemento hemolítico y sobre todo, su fracción C_3 hacen pensar en GNAPE, LES o GNMP, se pueden detectar anticuerpos dirigidos a antígenos estreptocócicos en la GNAPE, a antígenos de membrana basal glomerular en Goodpasture, a antígenos nucleares (ANA) en el LES y al citoplasma de los neutrófilos (ANCA) en poliarteritis microscópica y enfermedad de Wegener.

En los rayos X simple de tórax a distancia de tele puede apreciarse cardiomegalia, lesiones congestivas pulmonares y derrames pleurales y pericárdicos en el edema agudo pulmonar y la insuficiencia cardíaca.

La ultrasonografía del tracto urinario se debe realizar lo antes posible para descartar la presencia de obstrucción; se debe tener en cuenta que cualquier grado de dilatación es significativo en un paciente anúrico u oligúrico, además, permite detectar signos de insuficiencia renal crónica (riñones pequeños o quísticos) y, por tanto, encontrarnos en fase de agudización de un paciente renal crónico. La mayoría de los pacientes con IRA tienen riñones ecogénicos y aumentados de tamaño. El ultrasonido Doppler conjuntamente con la tomografía renal ayudarán en el diagnóstico de causas vasculares de IRA (estenosis de arteria renal, trombosis, etc.).

La biopsia renal está indicada en aquellos pacientes con rápido deterioro de la función renal sin causa aparente y en los que se presentan con un síndrome nefronefrítico con alta sospecha de glomerulonefritis crecéntica rápidamente progresiva, la cual necesita de un tratamiento rápido para prevenir secuelas a largo plazo.

La determinación de creatinina, osmolaridad y sodio en muestras simultáneas de orina y sangre nos permite determinar los índices urinarios tan útiles en el diagnóstico diferencial de la IRA prerrenal de la intrínseca (Cuadro 144.1).

La fracción excretada de sodio (FENA) normalmente es del 1 % y se considera como muy precisa en el diagnóstico diferencial entre la IRA intrínseca y la prerrenal. Es menor del 2 % en los casos de oliguria prerrenal. En todos los demás casos, incluyendo la IRA no oligúrica, la FENA es superior al 2 % y en neonatos es superior al 2,5 % en RNT y al 4 % en RNPT.

Cuadro 144.1. Índice diagnóstico urinario

	Prerrenal	Intrínseca
Análisis de orina	Normal	>5 hematíes
Uosm,mosm/kg H_2O	>400	<400
Una,mmol/L	<30	>60
FENA %	<2	>3
U/Posm	=1,3	=1,0

Uosm: Osmolaridad de la orina
Una: Sodio urinario
FENA: Fracción excretada de sodio= Una/PNa÷UCr/PCr×100
U/Posm: Relación orina plasma de osmolaridad

TRATAMIENTO

En la mayoría de los casos de IRA el tratamiento debe ser conservador, solo una minoría de pacientes requieren diálisis.

Regulación del balance hídrico. El grado de restricción líquida depende del estado de hidratación. La administración de líquidos se debe limitar a 400 ml/m^2/24h (pérdidas insensibles) más el volumen de orina eliminada en las últimas 24h, deben contemplarse otras pérdidas, fundamentalmente por el tracto gastrointestinal (vómitos o diarreas).

En caso de deshidratación debemos expandir el volumen intravascular con la administración de ringer lactato (20 ml/kg/1h). Si no se produce diuresis, el paciente debe ser reevaluado y si se mantiene hipovolémico se puede pasar un bolo de líquido adicional (ringer lactato o solución salina). Estas soluciones deben ser libres de potasio.

Para monitorizar el balance hídrico se debe pasar sonda vesical y realizar medidas periódicas de la presión venosa central. Si después de la administración de volumen el paciente no orina, debemos considerar una IRA intrínseca o posrenal.

En los pacientes normovolémicos o hipervolémicos que se mantengan oligúricos se puede pasar una dosis de furosemida a 2 a 5 mg/kg/dosis, si no hay respuesta el diurético se puede administrar en infusión continua. Para mejorar el flujo sanguíneo cortical se administra dopamina (2 a 3 mg/kg/min) conjuntamente con la terapia diurética.

Hiperpotasemia. Este es un trastorno electrolítico que amenaza la vida del paciente. No se deben administrar alimentos, medicamentos o soluciones que contengan potasio hasta que no se restablezca la función renal (Cuadro 144.2).

Hiponatremia. La hiponatremia es otra alteración electrolítica frecuente que se produce por dilución o administración de soluciones hipotónicas. Si el nivel de sodio sérico es mayor de 120 mmol/L la restricción de líquidos puede ser suficiente para su normalización. Si el sodio es menor de 120 mmol/L el paciente está en riesgo de presentar complicaciones neurológicas y una solución de ClNa al 3 % debe ser administrada lentamente usando la siguiente fórmula: meqClNa = 0,6/kg/(125 – Na sérico en mmol/L). La hipernatremia es menos frecuente y se produce por depleción de agua o administración de bicarbonato de sodio.

Hiperfosfatemia. Se trata si el fosfato sérico es mayor de 1,7 mmol/L con restricción del fósforo de la dieta y la administración de quelantes del fósforo como el carbonato de calcio.

Hipocalcemia. Su asociación con hiperpotasemia puede producir paro cardíaco. Su tratamiento es con gluconato de calcio al 10 % a razón de 0,5 ml/kg en 30 min a 1h. La hipocalcemia mejora si la hiperfosfatemia se corrige.

Acidosis metabólica. Es otra complicación frecuente en los pacientes con IRA. Uno de los objetivos del tratamiento es mantener el pH por encima de 7,30. La corrección de la acidosis metabólica se realiza con bicarbonato de sodio de la siguiente forma: meqNaHCO3 = 0,3/kg/EB por vía endovenosa y de forma lenta; se deben evitar elevaciones del pH, pues el paciente estará en riesgo de sobrecarga líquida, hipertensión y tetania hipocalcémica.

Cuadro 144.2. Tratamiento hiperpotasemia

Medicamento	Efecto	Dosis	Efectos colaterales
Gluconato de calcio al 10 %	Reduce efecto tóxico del potasio sobre el miocardio	0,5 – 1 ml/kg en 5 a 10 min	Bradicardia, hipercalcemia.
Bicarbonato de sodio al 4 %	Estimula la entrada de potasio a la célula	2 – 4 ml/kg en 10 a 30 min.	Hipernatremia, reduce . calcio iónico
Salbutamol	Estimula la entrada de potasio a la célula	Nebulizador o i.v. (4 ìg/kg en 10 min)	Taquicardia e hipertensión
Glucosa + insulina	Estimula la entrada de potasio a la célula	0,5 – 1 g dextrosa 10 % y 0,1 ud/kg de insulina en infusión continua	Hipoglucemia
Resina de intercambio iónico (cayexalate o resin Na)	Saca el potasio del organismo	1 g/kg cada 4h	Constipación

Hipertensión arterial. La restricción de sal y agua conjuntamente con el uso de diuréticos (furosemida) y drogas antihipertensivas generalmente son efectivos en el tratamiento de pacientes con hipertensión. En casos con hipertensión severa puede usarse la nifedipina a una dosis de 0,25 a 0,5 mg/kg, diazóxido en infusión lenta de 0,25 a 5 µg/kg/min o labetalol a 4 mg/kg/día hasta un máximo de 40 mg/kg/día.

Nutrición. Inmediato y adecuado soporte nutricional es esencial en la IRA. Estos pacientes tienen aumento de las demandas metabólicas y la ingestión está limitada; sin un adecuado aporte calórico y proteico no es posible lograr estabilización metabólica, la elevación de la urea muchas veces resulta de insuficiente aporte calórico más que un aumento de la carga proteica. La nutrición enteral es preferible y más eficiente que la parenteral. Se deben emplear fórmulas bajas en potasio y fósforo, pero con solo moderada reducción de las proteínas. La alimentación por sonda nasogástrica puede mejorar la situación.

En los casos de IRA por daño tubular, ya sea desencadenado por sustancias tóxicas, medicamentos, medios de contraste, mioglobulina o nefropatía por ácido úrico se debe hiperhidratar al paciente, usar diuréticos (manitol o furosemida) y alcalinizar la orina; la incidencia de la nefropatía por medios de contraste se puede disminuir usando nuevos agentes iso-osmolares, el síndrome de lisis tumoral se puede prevenir con sustancias que disminuyan los niveles de acido úrico (alopurinol) en el curso del tratamiento quimioterápico.

Las infecciones, relacionadas con el uso de catéter venoso central son complicaciones frecuentes y causa de mortalidad, pueden ser prevenidas si los catéteres se retiran lo más precozmente posible, en caso de infección establecida se deben usar antimicrobianos intravenosos de amplio espectro.

Indicaciones de diálisis

- Hiperpotasemia >6,5 mmol/L que no mejora con tratamiento.
- Hipervolemia severa con edema pulmonar resistente al tratamiento con furosemida.
- Urea >40 mmol/L.
- Hiponatremia o hipernatremia severa y acidosis que no se controlan con tratamiento.
- Falla multiorgánica.

Los pacientes con diagnóstico de uropatías obstructivas, tumores, coágulos sanguíneos, etc., que obstruyen el flujo urinario deben ser evaluados por los urólogos con el objetivo de restablecer el flujo urinario lo antes posible.

PRONÓSTICO

La mortalidad en niños con IRA depende de la enfermedad subyacente. La mayoría de los pacientes con GNAPE tienen un excelente pronóstico y mortalidad menor al 1 %, no sucediendo así con aquellos con IRA y falla multiorgánica en que la mortalidad alcanza el 90 %. La recuperación de la función renal depende de la causa y es casi nula en los pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva, trombosis de vena renal bilateral o necrosis cortical bilateral.

Las secuelas a largo plazo de la IRA son: insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial, acidosis tubular renal y defectos en los mecanismos de concentración urinaria.

Enfermedad renal crónica

El deterioro permanente y casi siempre progresivo de la función renal marca la presencia de una falla renal crónica (FRC) y determina un cuadro clínico característico que resulta en la incapacidad del organismo de mantener el equilibrio hidroelectrolítico, acido-básico y la homeostasis del medio interno. La falla renal crónica una vez establecida progresa hacia etapas más avanzadas, por lo que la nefrología actual se preocupa por prevenir o retardar la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) a través del desarrollo de estrategias dirigidas al diagnóstico temprano, al tratamiento adecuado y a la corrección de los factores de riesgo.

Concepto. La ERC se define como el daño estructural o funcional del riñón, evidenciado por marcadores de daño (orina, sangre o imágenes), independientemente de la causa que lo provocó, por un periodo igual o mayor a 3 meses.

La insuficiencia renal crónica (IRC) es un síndrome clínico humoral evolutivo y complejo, que obedece a múltiples causas, en el cual existe una reducción de la masa funcional renal. Cuando las pérdidas del parénquima funcionante sobrepasan el 50 %, generalmente se agota la reserva funcional renal, lo cual impide el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-básico, la excreción de los productos de desecho, además, conlleva a una disminución de la síntesis de la eritropoyetina y a un defecto de la 1 alfa-hidroxilación de la vitamina D, necesaria para su actividad.

EPIDEMIOLOGÍA

La ERC representa un problema de salud importante. Los resultados publicados sobre morbilidad, mortalidad, causa y evolución del FRC infantil ofrecen datos heterogéneos y difíciles de comparar. En América Latina, las nefropatías de naturaleza progresiva tienen gran variabilidad en relación con la distribución geográfica,

así como con las condiciones socioeconómicas de los distintos países. Habitualmente, los registros de ERC solo recogen la epidemiología de ERC terminal; por tanto, es difícil de conocer la situación acerca de la ERC en estadios predialíticos. Tanto la incidencia como la prevalencia de la IRC terminal se incrementan al aumentar la edad de la población.

Las estadísticas de Europa Occidental y de Estados Unidos varían de 3 a 6 millones por cada millón de habitantes. Según la EDTA (European Diálisis and Trasplant Association), la incidencia anual de pacientes iniciando tratamientos dialíticos antes de 15 años en Europa es de 3 casos por cada millón de niños menores de 15 años. Se ha demostrado en algunos países que el número de pacientes con IRC terminal, que llegan actualmente a los centros pediátricos, ha aumentado, debido a la supervivencia a la enfermedad original de niños con bajo peso al nacer o de niños mayores, que son atendidos en hospitales que cuentan con gran desarrollo tecnológico y que, por lo tanto, los refieren a los nefrólogos para su seguimiento. En algunos países como en Estados Unidos se ha descrito el predominio de la IRC terminal en la raza negra y en los americanos indígenas, así como un predominio del sexo masculino con respecto al femenino (60 %).

La prevalencia de la falla renal crónica en niños es aproximadamente de 18 por millón de niños. En Cuba, de ERC en menores de 15 años de edad es de 0,10/1 000 hab.

En la población general adulta, aproximadamente entre 8 y 10 % tienen algún daño en el riñón, evidenciado por proteinuria o microalbuminuria; si se incluye la hematuria se incrementa hasta 18 %. En Cuba, un estudio epidemiológico en la comunidad sobre ERC, en la Isla de la Juventud, en menores de 20 años de edad, señaló que la prevalencia de marcadores de daño renal (ERC) fueron proteinuria 0,7 %, microalbuminuria, 3,4 % y hematuria, 4,9 %. Afortunadamente la ERC en edades pediátricas no es tan frecuente como en la población adulta.

CAUSA

La causa de la ERC en los niños es algo diferente de la del adulto, debido a que hay una frecuencia creciente de enfermedades hereditarias y congénitas que provocan enfermedad renal en el grupo de edad pediátrica. En general, los estudios muestran que, como causa de ERC, la hipoplasia/displasia es más frecuente en niños menores de 5 años de edad. Los niños que requieren diálisis por pielonefritis/reflujo/uropatía obstructiva, y especialmente glomerulonefritis, suelen ser de edad mayor, esto es, al final de la infancia hasta la mitad de la adolescencia. El tumor de Wilms como causa de ERC se presenta casi exclusivamente en niños más jóvenes, algunos niños pueden tener un comienzo tardío de ERC por nefritis de radiación o por otras causas. Las causas de enfermedad renal varían según el país. Existen diferencias entre las causas de ERC entre América Latina y Europa. Las diferencias pueden representar preponderancia diversa de enfermedades, terminología diagnóstica, o simplemente criterios diversos para aceptar niños destinados a tratamiento de la ERC. En nuestro medio son las glomerulopatías primarias, seguidas de las pielonefritis/reflujo/uropatía obstructiva, las causas más frecuente de ERC.

Causas más frecuentes en Cuba en pediatría. Entre el 40 y el 60 % de los niños con ERC, principalmente los menores de 5 años, las causas principales son:

- La hipoplasia-displasia renal, reflujo vesico-ureteral (RVU), nefropatía por reflujo, hidronefrosis congénita y vejiga neurógena. El RVU es la anomalía estructural asociada más frecuente representando la cuarta parte del total de los casos.
- Otras causas son las enfermedades hereditarias, las glomerulopatías primarias y el tumor de Wilms.
- En los niños mayores y adolescentes: las glomerulopatías primarias, como la glomeruloesclerosis segmentaria y focal, la glomerulonefritis proliferativa mesangial, nefropatía por IgA, la glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I. Menos frecuentes: la poliquistosis renal y las nefropatías hereditarias (enfermedad de Alport).

En nuestro medio son excepcionales otras como la nefronoptisis, la cistinosis. Las nefropatías vasculares como el síndrome hemolítico urémico, no son frecuentes.

FISIOPATOLOGÍA

Cuando el número de nefronas disminuye, para conservar el equilibrio y balance homeostático, tienen que cambiar las características del transporte de algunos solutos en las nefronas restantes.

El modelo experimental más ampliamente utilizado de reducción del número de nefronas, ha sido la resección quirúrgica del tejido renal. En el hombre, la nefrectomía unilateral, y en animales de experimentación, la nefrectomía unilateral y/o grados mayores de ablación renal, tienen por consecuencia un aumento de la filtración glomerular en el riñón contralateral o en el tejido renal residual, pocos días después de la reducción de la masa renal, acompañándose de un incremento del flujo sanguíneo renal. El incremento de la filtración glomerular es proporcional a la disminución de la masa renal total, de manera que los grados mayores de supresión de tejido renal tienen por consecuencia aumentos mayores de la filtración glomerular en cada nefrona funcionante. Los mecanismos responsables incluyen un

aumento del volumen glomerular por hipertrofia hística y cambios hemodinámicos; existe una vasodilatación de la arteriola aferente y una vasoconstricción activa de la arteriola eferente dando por resultado un aumento relativo del flujo sanguíneo (hiperperfusión glomerular) de las nefronas intactas; los glomérulos funcionantes resultan de mayor tamaño, hipertrofiados, todo lo cual da por resultado una hiperfiltración glomerular urinaria.

También aparecen modificaciones en la estructura tubular; aumento de tamaño y del número de células tubulares, que facilitan los transportes tubulares de los diferentes iones y solutos. El volumen extracelular se mantiene próximo a la normalidad hasta estadios avanzados debido al aumento de la fracción de excreción de sodio secundaria a una disminución de la reabsorción proximal y distal del NaCl y a un aumento de la producción del factor atrial natriurético. Existe una pérdida precoz de la capacidad de concentración y dilución urinaria, que explica la isostenuria y la poliuria nocturna. La capacidad de la excreción de agua libre va disminuyendo en la medida que progresa el daño de la función renal. La respuesta tubular a los aportes de potasio es menos importante y más lenta que en el sujeto normal. La reabsorción proximal de bicarbonato y la excreción de amoníaco están también disminuidas (Fig.144.1)

Por otra parte, vemos que existe anemia más expansión del volumen del líquido extracelular con reducción de la contractibilidad del ventrículo izquierdo, produciéndose aumento del gasto cardíaco y aumento de las resistencias vasculares periféricas, esta ultima influida también por los neurógenos que provienen del estímulo de los receptores alfa adrenérgicos, catecolaminas, angiotensina II, vasopresina, prostaglandinas, serotoninas. Existen otros factores de mayor participación que dependen del sistema renina angiotensina.

La renina producida por el aparato yuxtaglomerular pasa a la circulación mediante mecanismos de receptores situados en la mácula densa por estímulos de nervios simpáticos y por la interacción sodio, arginina, vasopresina, catecolaminas y angiotensina.

Esta renina actúa sobre un sustrato alfa 2 adrenérgico sintetizado en el hígado, que es un decapéptido angiotensina I con escasa actividad fisiológica es trasformado en angiotensina II agente vasoconstrictor, esta es trasformada por la enzima convertasa situada en las células endoteliales en angiotensina III, las angiotensinas son metabolizadas por hidrólisis.

La producción de renina guarda relación inversa con el flujo sanguíneo renal. Por otra parte, en la médula renal se producen sustancias hipotensoras cuya concentración está reducida en la ERC.

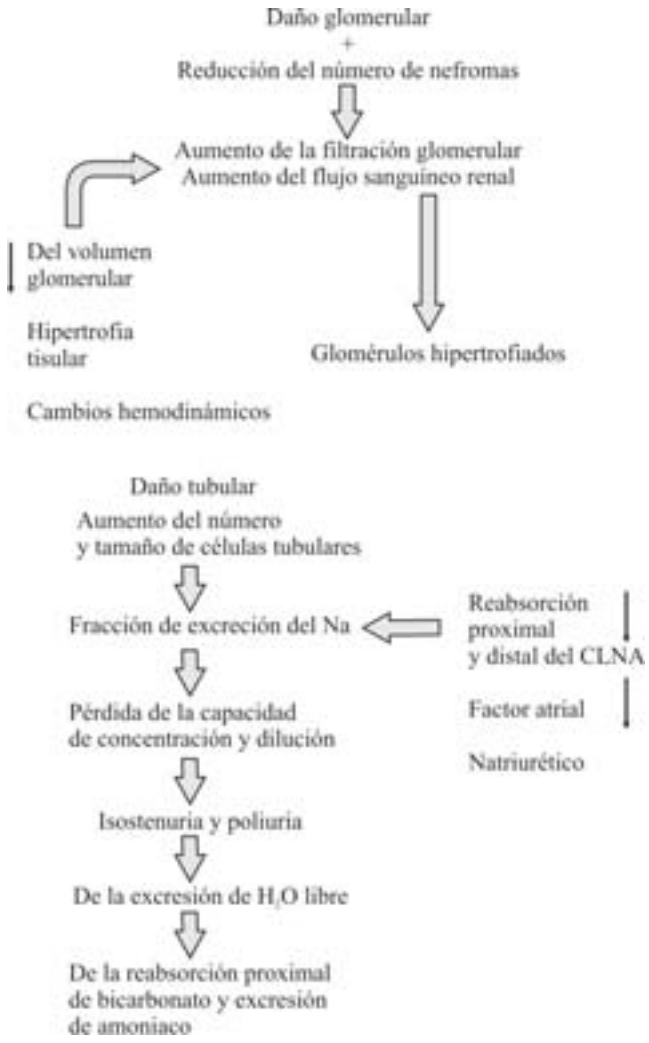


Fig. 144.1. Organigrama de la fisiopatología de la ERC.

Todos estos cambios fisiopatológicos, la reducción del filtrado glomerular, la retención de sodio y agua, los cambios del volumen extracelular, la disminución del flujo sanguíneo renal, el aumento de la renina, conllevan a la aparición de la HTA; esta puede aparecer en los inicios de la enfermedad como síntoma de la enfermedad de base, pero posteriormente aparece en estadios avanzadas por dichos cambios hemodinámicos.

La eritropoyetina, hormona glucoproteínica producida por el riñón, se ve afectada también en la ERC; esta actúa sobre los receptores de superficies situados en las células que forman colonias eritroides en la médula ósea. La disminución de su producción, además de la deficiencia nutricional de hierro, de ácido fólico, vitamina B_{12}, vitamina B_6 y ácido ascórbico, los factores de hemólisis extracorpuscular asociados al acortamiento de la vida media del hematíe inducido por las toxinas urémicas, más las pérdidas sanguíneas a través del aparato digestivo, las infecciones, las situaciones de

inflamación aguda o crónica, el hiperparatiroidismo secundario y el uso de algunos fármacos, contribuyen a la anemia que aparece en estos pacientes.

Existen además, alteraciones de la función plaquetaria con reducción de su adhesividad y la agregabilidad, disminución del factor III, debido a una acción inhibitoria del ácido guanidil succínico, todo lo cual contribuye a los trastornos hemorrágicos que presentan estos pacientes.

Los trastornos neurológicos se explican fisiopatológicamente por las alteraciones metabólicas de la glucosa, con disminución del consumo de oxígeno y del trifosfato de adenosina.

Con respecto al metabolismo fosfocálcico es necesario conocer que existe una hiperfosfatemia por reducción de la excreción de fósforo por el riñón, esto se acompaña de hipocalcemia, alteraciones de la producción renal de 1,25 dihidroxivitamina D activa, alteraciones del control de la trascripción del gen que codifica para la PTH y resistencia del esqueleto al efecto calcémico de la PTH e hiperplasia de la glándula paratiroidea; los niveles séricos de la PTH son inversamente proporcional a los niveles de calcio sérico; de estos factores depende el hiperparatiroidismo secundario relacionado con la ERC.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas pueden variar de acuerdo con la edad de aparición de la ERC, así como de acuerdo con la enfermedad de base. Podemos encontrar, en el caso de los lactantes, la presencia de un síndrome poliúrico, polidipsico con retraso en el desarrollo pondestatural, como vemos en las tubulopatías; pueden acudir los pacientes con un síndrome anémico sin que el pediatra se explique la causa, como una hipertensión aislada o como una desnutrición o retardo del crecimiento como a veces llegan a las consultas de endocrino–nutrición.

Signos y síntomas. En la piel y el tejido celular subcutáneo, existe palidez, piel seca, tinte melánico, prurito, escarcha urémica e irritación de la piel por la eliminación de la urea por el sudor, edemas; en el aparato respiratorio existen arritmias respiratorias, disnea, estertores; en el aparato cardiovascular se pueden observar las pericarditis urémicas serofibrinosa exudativa asociada a derrame pericárdico o no, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial. En el aparato digestivo se señala la anorexia producida por la depresión que tienen los pacientes, la anemia, las restricciones dietéticas, la administración de medicamentos, además puede existir náuseas, vómitos, diarreas, aliento urémico por la eliminación salival de la urea con sabor metálico. Las manifestaciones hematológicas pueden ser anemia, alteraciones hemorrágicas: gingivorragias, hematemesis, melena, sangramientos en sabanas. En el sistema nervioso central se puede encontrar una encefalopatía urémica, que se va a caracterizar por confusión mental, obnubilación, disminución de la atención y de la memoria, convulsiones, coma, retraso del desarrollo psicomotor cuando aparece en edades tempranas de la vida, atrofia cerebral. En el sistema endocrino se observan retraso de la pubertad, hiperparatiroidismo secundario, disminución de los niveles de testosterona, disminución de los niveles de estrógenos, lo que trae como consecuencia infertilidad, disfunción sexual, amenorrea.

Entre las manifestaciones clínicas, es necesario hacer hincapié en las relacionadas con la osteodistrofia renal, que afectan a todos los pacientes en etapas avanzadas de ERC y que progresa con el deterioro de la función renal.

Se denomina osteodistrofia renal a las alteraciones del metabolismo mineral y óseo que aparece en los pacientes con insuficiencia renal. Se puede describir según su patogenia la enfermedad ósea de alto remodelado y la enfermedad ósea de bajo remodelado.

Enfermedad ósea de alto remodelado. Más frecuente en pediatría, como factores causales se encuentran la retención de fosfatos, la hipocalcemia, la disminución de la síntesis de calcitriol D 1,25 dihidroxivitamina D, la resistencia esquelética a la acción de la PTH alteraciones de la glándula paratiroidea. Al disminuir los niveles de calcio sérico e inhibir la producción de calcitriol, la hiperfosfatemia contribuye al exceso de secreción de PTH e hiperplasia de la glándula paratirodea. Los niveles de PTH séricos se correlacionan inversamente con las concentraciones de calcio sérico. La hipocalcemia se produce como consecuencia de la hiperfosfatemia, la disminuida absorción del calcio por el intestino, la deficiencia de calcitriol, y la menor respuesta del esqueleto a la PTH.

Enfermedad ósea de bajo remodelado. Es más frecuente en adultos, fundamentalmente la lesión ósea adinámica, esta es la lesión esquelética más importante. El depósito de aluminio en el hueso tiene un papel fundamental en la lesión de bajo remodelado. El aluminio tiene efectos inhibidores sobre la proliferación y actividad osteoblástica y efectos locales en el ámbito de la interfase osteide-hueso con disminución de la formación de hidroxiapatita, lo cual justifica la reducción del ritmo de formación ósea y en el remodelado, así como la disminución de la mineralización. Con la introducción de los métodos de purificación del agua como de la ósmosis inversa y la desionización, la prevalencia de la enfermedad ósea de bajo remodelado relacionada con el aluminio, declinó.

Manifestaciones clínicas de la osteodistrofia renal

- Dolores óseos, debilidad muscular: Afecta fundamentalmente la zona lumbar, caderas, rodillas y piernas, se puede producir una miopatía proximal.
- Deformidades óseas:
  – Rosario raquítico.
  – Surco de Harrison.
  – Ensanchamiento de las muñecas y los tobillos.
  – Craneotabes.
  – Rodillas en valen.
  – Separación del extremo epifisario del hueso: femoral proximal y distal.
  – Retraso del crecimiento.
  – Calcificaciones extraesquéleticas.

Exámenes complementarios

– Fósforo sérico: elevado.
– Calcio sérico: disminuido
– Fosfatasa alcalina: aumentada
– PTH: elevada.

Radiografia: la erosión subperióstica es el hallazgo radiológico más común en el hiperparatiroidismo secundario y se correlaciona con los niveles de PTH sérica y con datos histológicos de osteitis fibrosa. Pueden ocurrir en cualquier sitio, en los niños al nivel del fémur, en el borde medial de la tibia proximal, en el borde lateral de los extremos distales del radio y del cúbito, así como en los extremos distales de la clavícula. La osteoesclerosis es otro hallazgo característico del hiperparatiroidismo secundario que origina el aspecto en "sal y pimienta" del cráneo, la columna vertebral en "jersey de rugby" (apariencia granular o moteado difuso), y la aumentada densidad de la pelvis y de la metáfisis de los huesos largos. Existen anomalías en la placa de crecimiento que se ven como zonas metafisarias relucientes. Otros hallazgos incluyen tumores marrones en las metáfisis de los huesos largos, mandíbulas y costillas, la neostosis perióstica (formación de nuevo hueso), la resorción intracortical, la erosión de las falanges terminales (acroosteolisis) y la ausencia de la lámina dura en los dientes. Los hallazgos radiográficos de osteomalacia son menos específicos.

Trastornos de la hormona del crecimiento.

Hipocrecimiento: el hipocrecimiento es otro de los síntomas importantes en los pacientes con ERC.

En niños con ERC, con adecuado control metabólico, el hipocrecimiento se debe a alteraciones del metabolismo de la GH y en el funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. Se produce una resistencia parcial a la acción promotora del crecimiento de la GH y de un mediador: el factor de crecimiento insulen-like I. Estas alteraciones son debidas en parte a la deficiencia nutricional. La GH es ampliamente filtrada por el glomérulo, solo una pequeña cantidad de ella es eliminada por la orina, por lo tanto, el aumento de su vida media observado en la ERC es debido a una alteración en su aclaración renal (Fig.144.2).



Fig. 144.2.

Factores responsables del hipocrecimiento en niños con ERC:

- Infecciones a repetición.
- Trastornos hidroelectrolíticos.
- Anemia.
- Acidosis metabólica.
- Osteodistrofia renal.
- Deficiencia nutricional.
- Alteraciones en el metabolismo de la hormona de crecimiento.
- Retraso madurativo e insuficiente estirón puberal.

Alteraciones del equilibrio ácido-básico, electrólitos y otros iones: se puede observar acidosis metabólica, hiponatremia, hipernatremia, hiperpotasemia, hiperfosforemia e hipocalcemia, entre otros.

Alteraciones psicológicas: se producen no solo en el niño sino también en los familiares, así como en el personal médico que los atiende.

Es provocado por el impacto que provoca la enfermedad como tal, así como las agresiones tanto terapéuticas y diagnósticas.

Alteraciones inmunológicas: estos pacientes mantienen un estado de inmunosupresión que unido a las diferentes agresiones que reciben durante el tratamiento,

los conllevan a presentar sepsis importantes a gérmenes oportunistas agresivos.

Determinación de la función renal

En la práctica clínica diaria el filtrado glomerular (FG) puede estimarse mediante la depuración de creatinina. La estimación del FG depende de la edad, masa corporal y estado nutricional. La determinación de creatinina plasmática es un examen de referencia para apreciar la función renal. El resultado se expresa en micromol por litro (µmol/L) o en miligramo por decilitro. Su valor normal varía con la edad. Está elevada al nacimiento, reflejando la creatinina materna que disminuye en los primeros 14 días de vida (Cuadro 144.3).

Cuadro 144.3. Valores normales de la creatinemia en función de la edad.

Edad	Creatinina plasmática (µmol/L)
2 años	20 – 35
8 años	30 – 60
Pubertad	30 – 70

Estimación del filtrado glomerular: la medida de la filtración glomerular descansa sobre el concepto de aclaración, el cual se define como la cantidad de plasma que queda libre de una sustancia al pasar por el riñón en una unidad de tiempo. El aclaramiento de una sustancia se calcula mediante la fórmula:

$CS = US/PS \times Vm$

S = sustancia

US = concentración de la sustancia en orina

PS = concentración de la sustancia en plasma

Vm = volumen de orina emitido en un minuto

Con el fin de homogeneizar los resultados, los valores resultantes de la aclaración de creatinina deben corregirse para la superficie corporal media del adulto esto es 1.73 m^2.

Para que la aclaración de una sustancia equivalga a la filtración glomerular debe reunir los siguientes requisitos:

- Alcanzar una concentración plasmática estable
- Filtrarse libremente por el glomérulo
- No ser reabsorbida ni secretada, sintetizada o metabolizada por el riñón

Existen diferentes sustancias que reúnen dichas características, pero que es necesario la administración de una dosis en infusión para mantener los niveles plasmáticos, estas serían la inulina, el yodotalamato, etc., por lo cual se utiliza en la práctica diaria la creatinina que es una sustancia endógena que reúne las características antes explicadas.

En pediatría, debido a la dificultad para recolectar muestras de orina de 24h, se han diseñado fórmulas matemáticas basadas en la concentración plasmática de creatinina para la evaluación del filtrado glomerular. La más utilizada es la fórmula de Schwartz. Los valores obtenidos se expresan en ml/min/1,73 m^2 sc.

FG (ml/min/ 1,73 m^2 sc) = K (constante) x Talla en cm

Creatinina plasmática en mg%

Para la conversión de creatinina sérica de µmol/L a mg/dL dividir por 88,4

Valores de K

Recién nacidos pretérmino	0,33
Recién nacidos a término y lactantes	0,45
Niños de 2 a 12 años (ambos sexos)	0,55
Adolescente mujer (13 a 21 años)	0,60
Adolescente o adulto varón (13 a 21 años)	0,70

La fórmula de Cockroft y Gault es usada en adultos y adolescentes.

$$FG\ (ml/min) = \frac{140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (kg)}}{\text{Creatinina plasmática en mg/dl} \times 72}$$

Si es mujer multiplicar por 0,85

El FG del neonato a término es de 20 ml/min/1,73 m^2 de sc. Durante el primer año, con la maduración de la función renal aumenta, 60 a 70 ml/min/1,73 m^2 a los 3 meses y 110 ml/min/1,73 m^2 a los 12 meses de edad. En el segundo año de vida el FG es similar al del adulto.

En estadios iniciales de la nefropatía, la creatinina y la aclaración de creatinina son normales; posteriormente aparece incremento de la creatinemia, con la disminución de su aclaración. Según la cifra de filtrado glomerular la ERC se clasifica en 5 estadios o etapas.

Cuadro 144.4. Clasificación de los estadios según el FG

Estadio	Descripción	Índice de FG (ml/min/1,73m²sc)	Comentarios y acciones
	Individuos con riesgo aumentado de enfermedad renal	≥ 90	Promoción de salud, prevención en grupos de riesgo. Identificación y acciones específicas sobre factores de riesgo renal.
I	Daño renal con filtrado glomerular normal o aumentado.	≥ 90	Hallazgos: Microalbuminuria, proteinuria, albuminuria, hematuria. Chequeo médico anual, pesquizaje en grupos de riesgo. Diagnóstico y control estricto de la enfermedad causal. Tratamiento de la comorbilidad. Control estricto de factores de progresión. Reducción de factores de riesgo cardiovascular.
II	Ligera disminución del filtrado glomerular.	89 - 60	Diagnóstico y control estricto de la enfermedad causal. Tratamiento enérgico de la comorbilidad y los factores de progresión y su estimación
III	Moderada disminución del filtrado Glomerular.	59 - 30	Evaluación, tratamiento de complicaciones que aparezcan. Vacunación antihepatitis B, dieta quelantes fosfato, Vit D3?, inicio con eritropoyetina.
IV	Severa disminución del filtrado glomerular	29 - 15	Preparación para terapia renal de reemplazo (TRR), selección del método, preparación del acceso vascular.
V	Falla Renal terminal	<15	Métodos de TRR por diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal (si uremia).

Tomado de: Rev Cubana Cienc Méd La Habana. Vol. VII. No 1, ene-mar., 2008

Esta clasificación es útil para determinar el grado de severidad del daño del riñón, definir y evaluar las acciones de intervención apropiadas para cada estadio (prevención) y su efectividad, y para evaluar la progresión de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas varían en relación con la causa y el grado de afectación de la función renal. En los estadios I y II, no hay anemia o si existe es muy ligera, existen trastornos de la eliminación del fósforo, hipocalciuria, hipovitaminosis D, no hay trastornos iónicos ni trastornos del metabolismo fosfocálcicos evidentes. Puede existir hipertensión arterial de acuerdo con la causa que originó la ERC, el tamaño de los riñones por ultrasonido puede ser normal, pero puede observarse una pérdida de la relación corticomedular. En estadio más avanzado, grado III, aparece hipocalcemia, hiperfosforemia, acidosis metabólica moderada, la hipertensión arterial y la anemia son más evidentes. Existe en esta etapa un trastorno en la reabsorción de sal y agua que conlleva a la poliuria y a la deshidratación. En el estadio IV aparecen los síntomas relacionados con la uremia, como trastornos digestivos: náuseas, vómitos, sangramientos, trastornos neurológicos: apatía, irritabilidad, somnolencia, convulsiones, manifestaciones de osteodistrofia renal, la anemia se acentúa. En el estadio V todas las manifestaciones clínicas se acentúan, la anemia es importante, las manifestaciones urémicas son muy evidentes, náuseas, vómitos, prurito generalizado, manifestaciones neurológicas, apatía, somnolencia, polineuropatia, se asocia una deficiencia inmunológica importante. En este estadio el paciente requiere un tratamiento sustitutivo de la función renal, tratamiento dialítico o trasplante renal para mantener la vida.

DIAGNÓSTICO

Incluye la historia clínica, la exploración física, la medición del filtrado glomerular y el diagnóstico por imagen. Debe prestarse atención especial a la sintomatología urinaria, también hay que obtener una historia completa de enfermedades sistémicas, exposición a tóxicos renales, infecciones y posibles antecedentes familiares de enfermedad renal.

Puede ser realizado según uno de los criterios siguientes:

- Daño del riñón evidente por la presencia de marcadores de daño, entre los principales:
  – en la orina: proteinuria, microalbuminuria, hematuria.
  – en la sangre: creatinina sérica elevada.
  – en estudios de imágenes: ecografia renal con alteraciones patológicas como la disminución del tamaño de los riñones, el aumento de la ecogenicidad y la pérdida de la delimitación cortico-medular.

• Disminución de la función renal expresado por un filtrado glomerular <60 mL/min/1,73 m^2 sc en ausencia de marcadores de daño del riñón.

PREVENCIÓN

En Cuba existe un Programa Nacional de diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas, que permite actuar sobre las malformaciones del tracto genitourinario en edades tempranas de la vida remitiéndolos a los servicios de nefrología pediátrica del país, donde se hacen intervenciones sobre los factores de progresión realizando la prevención de la ERC terminal o por lo menos tratando de prolongar el momento de su aparición.

La prevención del daño renal es posible gracias a los estudios epidemiológicos, al mayor conocimiento de los mecanismos de progresión y de los factores que determinan su evolución y sus marcadores.

Promoción de salud con modificaciones del estilo de vida desde la infancia, para la prevención de los factores de riesgos cardiovasculares y renales.

Existen factores de riesgo que se relacionan con la progresión de la ERC y se suman a la propia actividad de la enfermedad renal primaria. Entre los factores que pueden contribuir a la progresión de la enfermedad renal y que son prevenibles y modificables se destacan:

- Hipertensión arterial no controlada.
- Proteinuria persistente.
- Obstrucciones e infecciones del tracto urinario.
- Ingestión exagerada de proteínas.
- Obesidad.
- Dislipidemia.
- Exposición a productos neurotóxicos.
- Tabaquismo.
- No control de la glicemia en los diabéticos.

Detección precoz.

En los individuos con riesgo incrementado para la ERC (edad <5 años, historia familiar de ERC, hipertensos, obesos, exposición a medicamentos o productos químicos nefrotóxicos), la pesquisa activa de marcadores de daño renal (proteinuria, microalbuminuria si proteinuria negativa, hematuria y creatinina sérica) debe realizarse preferentemente en la atención primaria de salud en el examen de salud periódico.

Instauración temprana de la terapia renoprotectora multidisciplinaria.

Intervenciones específicas para prevenir el daño renal o evitar su progresión y complicaciones.

TRATAMIENTO

La conducta que se debe seguir frente a un paciente con una enfermedad renal crónica varía de acuerdo con las diferentes etapas de la enfermedad, así vemos que en aquellos pacientes con riesgo aumentado de enfermedad renal, será necesaria la detección de la enfermedad, así como el control de los factores de riesgo; en la etapa I, será necesario el diagnóstico y tratamiento, tratamiento de las patologías asociadas, así como disminuir los factores de progresión; en la etapa II se debe además, estimar la progresión. En la etapa III, se evaluarán las complicaciones y se iniciará su tratamiento; en la etapa IV, es necesario preparar el paciente para el tratamiento sustitutivo, por lo cual será imprescindible fístula arteriovenosa como acceso vascular definitivo; en la etapa V se debe iniciar tratamiento sustitutivo: diálisis peritoneal o hemodiálisis y trasplante renal.

Dieta: constituye un pilar fundamental en el control metabólico de un paciente con ERC, debe administrarse una dieta con aportes de proteínas, calorías, sodio, potasio de acuerdo con la edad, peso, grado de función renal. El aporte de proteínas debe ser de alto valor biológico presentes en las carnes, huevo, leche. El cálculo debe ser de 1 a 2 g/kg/día, se dice que en los niños de 1 a 6 años se pueden aportar 29 g/día, en los niños de 7 a 14 años se pueden aportar 30 a 40 g/día.

Las calorías deben administrarse de 100 a 120 calorías/kg/día de 11 000 cal/día en niños de 1 a 6 años; 2 000 a 2 500 cal/día en niños de 7 a 14 años.

El agua, se realiza la restricción del aporte de líquidos cuando el paciente está en anuria o en oliguria, se administran 20 ml/kg/día o 400 ml/m^2/día.

El sodio, se debe administrar 1 a 2 mml/kg/día, pero esto varía de acuerdo con la patología de base del paciente, pues si es portador de una nefritis perdedora de sal, es necesario administrar mayor cantidad de Na, pues presentan hiponatremia; si el paciente mantiene hipertensión arterial rebelde es necesario retirar el sodio de la dieta para su control, por lo cual, será necesario monitorizar dicho ión. Es importante recordar que una dieta sin sal agregada aporta 10 a 20 mEq de Na.

El potasio, se debe realizar la restricción cuando el paciente se encuentra con poco volumen urinario; recordar que el potasio se elimina fundamentalmente por la orina, se deben restringir los alimentos ricos en potasio como las frutas, legumbres, viandas, chocolate, etc.

Además de la dieta, se debe administrar resinas de intercambio catiónico fundamentalmente de calcio por potasio: 1 g/kg/dosis. El tratamiento de los trastornos del metabolismo fosfocálcico es importante, para esto es necesario administrar el carbonato de calcio (50 mg a 100 mg/kg/día) con la comida para evitar la hipercalcemia y aumentar el efecto captador del fósforo.

Además, se puede administrar 1,25 (OH) D3 a dosis de 0,25 g/día, 3 veces por semana, con esto se logra aumentar los niveles de calcio y disminuir los de PTH.

Las correcciones de las deformidades esqueléticas se deben realizar después de corregir el hiperparatiroidismo secundario, si existe.

Anemia: El tratamiento se realiza con la administración de la eritropoyetina recombinante humana (25 a 30 UI/kg/dosis, 3 veces por semana, por vía subcutánea); o 60 UD semanales. Se debe comenzar a utilizar desde estadios tempranos de la ERC, cuando aparece la disminución de la Hb, es decir en la ERC II-III. Además se añade al tratamiento el ácido fólico (1 mg/día), piridoxina (10 mg/día), sales de hierro (6 mg/día).

Hipocrecimiento: la administración de la hormona de crecimiento de (28 UI/m^2/dosis semanal o 4 UI/m^2/día) debe iniciarse desde estadios tempranos de afectación renal, ya que como se sabe, el hipocrecimiento es uno de los síntomas precoces e importante; se debe utilizar en pacientes cuya edad ósea no pase de los 12 años, es decir en etapa prepúberes. Algunos autores han reportado beneficios cuando se ha utilizado en pacientes que han recibido trasplante renal. Puede existir resistencia al tratamiento cuando hay acidosis metabólica persistente, deficiencia nutricional muy marcada.

Es importante realizar la corrección de la acidosis metabólica con bicarbonato de sodio 1ª 2 mEq/kg/día cuando el bicarbonato plasmático < 20 mEq/L.

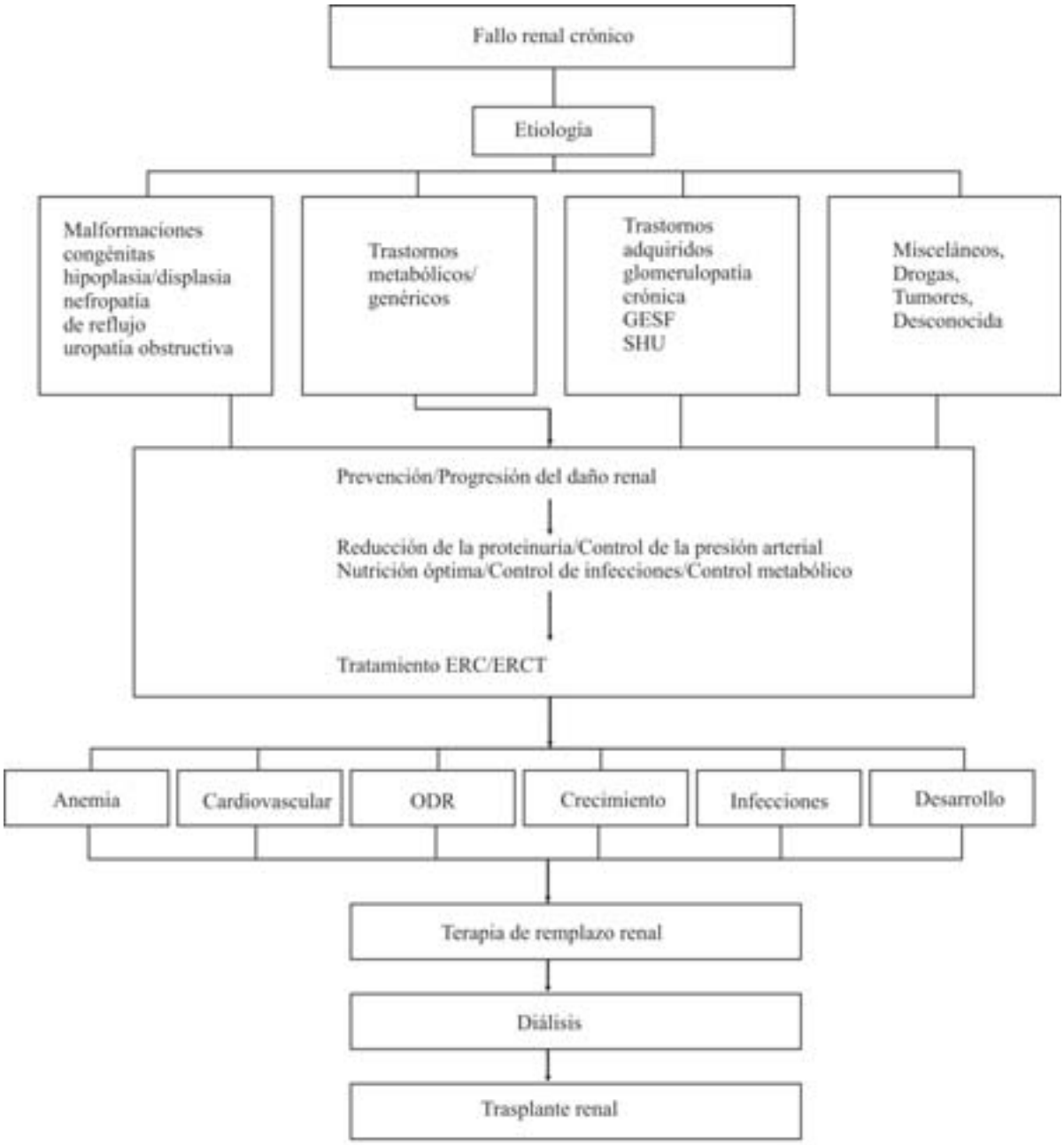
Debe realizarse el uso racional de los antibióticos según el grado de afectación renal, pero es necesario tener presente que son pacientes inmunosuprimidos, por lo cual tienen gran susceptibilidad a las infecciones.

Vacunaciones: las enfermedades infecciosas son causa importante de mortalidad y morbilidad en niños con ERC; los que deben de seguir el mismo calendario vacunal recomendado para los niños sanos según el programa de vacunación de su entorno geográfico, siendo preferible que estas se efectúen antes de la diálisis y el trasplante, pues la reacción inmunogénica es mayor. Los pacientes con ERC tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones por hepatitis B, y los episodios infecciosos por *Streptococcus pneumoniae* e influenza, aunque no son más frecuentes, son más severos que en la población general. La vacunación antihepatitis B en los pacientes en diálisis presenta una formación insuficiente de anticuerpos, los que disminuyen rápidamente, la respuesta obtenida es mejor cuando se vacuna con el doble de la dosis recomendada (dosis de refuerzo) o cuando se realiza una revacunación. Además, existen diferentes vacunas que en estos niños es necesario administrar, ya que ellos constituyen un grupo de riesgo ante estas infecciones por su deficiente estado inmunológico, como son la vacuna antineumocócica, la vacuna contra la influenza, anualmente y la vacuna contra la varicela a partir del año de edad, previo al trasplante renal en caso de no haber tenido la enfermedad natural. No hay evidencias de que las vacunaciones reactiven una enfermedad renal de origen inmunológico ni que aceleren la progresión del daño renal.

Apoyo psicológico: se realiza para lograr mejor calidad de vida; por lo cual es necesario conocer o entender el significado biopsicosocial de enfermedad crónica, para poder facilitar interacciones que tienen que realizarse alrededor del paciente y sus familiares. Por lo tanto, en todo servicio de nefrología debe existir un psicólogo que ayudará tanto al paciente a enfrentar su enfermedad y sus consecuencias, como a los padres y el resto del colectivo de salud.

Tratamiento sustitutivo de la función renal: los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (etapa V) tienen diferentes opciones terapéuticas: la diálisis peritoneal, la hemodiálisis (ver Tratamiento dialítico) y el trasplante renal, este último constituye la técnica de reemplazo renal de elección en el niño (ver Trasplante renal).

Algoritmo práctico de la falla renal crónica en pediatría.



Tomado de: Practical Algorithms in Pediatric Nephrology. Switzerland 2008.

Bibliografía

Insuficiencia renal aguda

Vogt B, Avner D E. Acute Renal Failure.Nelson Textbook of Pediatric.17th Edition .Saunders Edition USA .2004 pag 1767-71.

Rees L, Webb N J A,Brogan P A.Acute Renal Failure. Paediatric Nephrology. Oxford Medical Publications . New York .2007 pag351-92.

Girardin E, Bircan Z, Laine J, Buyan M,Latta K. Acute Renal Failure. European Society for Pediatric Nephrology .Handbook .2002 pag 317-46.

Fine R N, Guignard J P, Acute Renal Failure.Practical Algorithms in Pediatric Nephrology. Series Editor Z.Hochberg , Haifa Suiza 2008 pag 112-13.

Gordillo G y Gordillo R. Insuficiencia Renal Aguda. Manual de n Nefrourología Pediátrica .Editorial Mediterráneo Chile 2001 Pág. 153-56.

Gordillo PG y Gómez-Chico V R. Insuficiencia Renal Aguda. Nefrología Pediátrica .Segunda Edición .Editorial Elsevier España 2003 Pág. 439-52.

Lange B O'neile JA, Goldwein Jw, Parker RJ and Ross III AJ. Oncologic Emergences in Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 1025-1049.

Berstein J M .Nefropatía Toxica .Insuficiencia renal Aguda. En: Nelson tratado de Pediatría 15 edición. Ciudad de la habana. Ciencias Médicas 1998 pag 1885-92.

Fanos V, Khoory B J, Cataldi L.Postisquemic Acute Renal Failure in Newborn:Physiophathological Aspect and early diagnostic.Neonatal nephrology in Progress.Roma. Publisher Agora 1996 pag 237-49

Areses R. Síndrome Hemolítico Urémico. Conceptos Actuales. Nefrología Española. 1995;(5): 420-30.
Wang Y , Knowlton A, Christensis J, shih J. Prior heal stress inhibits apoptosis in adenosine triphosphate deppleted renal tubular cells. Kidney International 1999; 55: 2234-35.
Mantadaklels E, Aquino V A, Strand W R, Quigley R. Acute Renal Failuredue to obstruction in Burkitt Lynphoma . Pediatr Nephrol 1999; 13:Pág. 237-40.
Espino H M, Granados A. Fallo Renal Agudo. Diagnóstico En Nefrología Pediátrica .Segunda Edición. Aula Médica. Madrid 2006 Pág. 633-43
Rey G C, Medina V A, Concha T A .Fallo Renal Agudo. Tratamiento. En Nefrología Pediátrica. Segunda Edición Aula Médica. Madrid Pág. 645-51

Insuficiencia renal crónica

Gordillo Paniagua G, Exeni A.R y De la Cruz J. Insuficiencia Renal Crónica. En su: Nefrología Pediátrica. 2003, 2da edición, Elsevier. España: 2003: 453-474
Lazarus, J.M., Brenner, B.M. Chronic Renal Failure. in: Principles of Internal Medicine; Harrinson Ed, 14th ed., volumen 2,1998, 1513-1520.
Anderson S, Brenner, B.M.: Progressive renal disease: A disorder of adaptation. Q.J. Med 1989; 70: 185.
López Laura C. y Delgado Norma. Insuficiencia Renal Crónica. En su: Nefrología Pediátrica. 2008, 2da edición, Ediciones FUNDASAP. Buenos Aires, Argentina (605-622)
Ordoñez Flor A., Martínez V. Fallo renal crónico. En García Nieto V., Santos Rodríguez F. y Rodríguez-Iturbe B. En su: Nefrología Pediátrica, 2006, 2da Edición Aula Medica, Madrid (665-669).
Brenner, B.M.: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of renal disease. Kidney Int 1983; 23: 647.
Meyer TW et al: Nephron adaptation to renal injury, In The Kidney, Ed.BM Brenner, 15th, Philadelfhia, Saunders, 1995, 2011-2048.
Brenner, BM, Mackenzei, S: Disturbances of Renal Function. In: Principles of Internal Medicine; Harrinson, 14th ed., 2, 1998, 1498-1504.
Pérez-Oliva Díaz JF, Herrera Valdés R. y Almaguer López M. ¿Como mejorar el manejo de la enfermedad renal crónica? Consideraciones y recomendaciones prácticas. Rev haban cienc méd La Habana. Vol. VII. No 1, ene-mar., 2008
Almaguer López M, Magrans Buch C. y Herrera Valdés R. Nefrología-Epidemiología. Avances en enfermedad renal crónica 1 2.pdf. 2008 **D**
Pérez-Oliva JF, Pérez Campa R, Herrera R, Almaguer M, Mármol A. Current status in ESCKD in Cuba. Nefrología Española. . 25 (6), 234-237; 2005.
Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadisticas. Registro de Dispenzarización de Médicos de la Familia. Cuba, 1995 – 2006.
Herrera R, Almaguer M, Chipi J et al, Estudio Epidemiológico en la Comunidad de Enfermedad Renal Crónica, Enfermedad cardiovascular, Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus. Isla de la Juventud. Cuba, 2008 (comunicación personal).
Leslie Rees, Nicholas J.A. Webb and Paul A. Brogan. Chronic renal failure. En: Handbooks in Paediatrics 2006. Oxford University Press. (P 394-438)
Bogaru Alicia, Thonney V. Michele y Pierre Guignard J. Las Normas en Nefrología Pediátrica, En: Nefrología Práctica. Pag 047 – 056 Arch. Latin. Nefr. Ped. 2003; 3(1)
Antón Gamero M. Progresión del fallo renal. En García Nieto V., Santos Rodríguez F. y Rodríguez-Iturbe B. En su: Nefrología Pediátrica, 2006, 2da Edición Aula Medica, Madrid (671-682).
García López E., Rodríguez Súarez J., Santos F. Crecimiento y nutrición en el fallo renal crónico. En García Nieto V., Santos Rodríguez F. y Rodríguez-Iturbe B. En su: Nefrología Pediátrica, 2006, 2da Edición Aula Medica, Madrid (683-693).
Salusky Isidro B. Osteodistrofia Renal. En su: Nefrología Pediátrica. 2003, 2da edición, Elsevier. España: 2003: 475 - 489
Salusky Isidro B. Osteodistrofia Renal. En García Nieto V., Santos Rodríguez F. y Rodríguez-Iturbe B. En su: Nefrología Pediátrica, 2006, 2da Edición Aula Medica, Madrid (695-713).
Amil B., Stone R., Santos F. Tratamiento coservador del fallo renal crónico. García Nieto V., Santos Rodríguez F. y Rodríguez-Iturbe B. En su: Nefrología Pediátrica, 2006, 2da Edición Aula Medica, Madrid (715-722).
Luke, RG, Sanders, CE, Curtis, JJ: Chronic Renal Failure. In Internal Medicine, Fifth Edition, Stein, JH, Ed, St. Louis, Missouri, 1998, 776-796.
Leslie Rees, Nicholas J.A. Webb and Paul A. Brogan. Chronic renal failure. En: Handbooks in Paediatrics 2006. Oxford University Press. P 394-438.
Díaz P. Maricela, Lagomarsino F. Edda, Cavagnaro S.M. Felipe. Guía de inmunizaciones para pacientes pediátricos con patología renal crónica. Rev. chil. pediatr. v.73 n.1 Santiago ene. 2002
Fine R.M., Guignard J.P. Chronic renal failure. Zelocovic I., Eisenstein I. En su:Practical Algorithms in Pediatric Nephrology. Switzerland 2008. P 112.

Capítulo 145

Diálisis y trasplante

Diana P. Durán Casal, José Florín Yrabién, Lourdes Pérez Clemente, Olga Noemí Levy, Yardelis Pérez del Campo, Nancy Cazorla Artiles, Santiago Valdés Martín

Tratamiento dialítico en pediatría

La enfermedad renal crónica (ERC) avanzada representa un estado en el cual existe una disfunción renal progresiva en que los riñones propios son incapaces de mantener la homeostasis del medio interno. En el estadio V de la ERC, es necesaria la terapia sustitutiva de la función renal, ya sea con diálisis o trasplante renal.

El momento oportuno de iniciar la diálisis se basa en las alteraciones bioquímicas y características clínicas de los pacientes. Existe un consenso para comenzar la terapia sustitutiva en los niños cuando la función renal medida por el aclaramiento de creatinina es inferior a 15 ml/min/1,73 m^2 sc. Otras indicaciones incluyen la hipervolemia, los disbalances electrolíticos, la acidosis, retardo en el crecimiento y síntomas urémicos como fatiga, náuseas, anorexia y dificultades en el aprendizaje escolar.

Seleccionar la modalidad de diálisis debe individualizarse según las necesidades de cada niño. De forma general, desde la etapa de lactante hasta los 5 años, la modalidad más utilizada es la diálisis peritoneal, y a partir de esta edad, la hemodiálisis.

La hemodiálisis, es en la actualidad, una técnica segura y eficaz de tratamiento sustitutiva de niños con insuficiencia renal aguda o crónica; existiendo equipos técnicos y personal especializado para realizarla.

La primera hemodiálisis en un niño es realizada por *Mateer*, en 1955; las primeras unidades de hemodiálisis pediátricas en el mundo occidental fueron creadas en la década del 70. En Cuba, se crea la primera Unidad Pediátrica de Hemodiálisis en 1982, en el Hospital Pediátrico Centro Habana por el profesor Santiago Valdés Martín.

La diálisis es un proceso mediante el cual se ponen en contacto 2 soluciones a través de una membrana semipermeable. En el caso de la diálisis peritoneal, el peritoneo representa la membrana semipermeable, de un lado tiene la solución de diálisis y del otro la sangre de los vasos que irrigan al peritoneo. En la hemodiálisis por medio de un riñón artificial, se ponen en contacto la solución de diálisis y la sangre del paciente a través de un dializador constituido por membranas sintéticas biocompatibles.

Los principios bioquímicos sobre los que se sustenta la diálisis son la difusión y la ultrafiltración (convección).

Aspectos técnicos de la hemodiálisis crónica en pediatría

El acceso vascular. Constituye la piedra angular del éxito del tratamiento sustitutivo con hemodiálisis. En la actualidad, disponemos de catéteres de punción para realizar con eficacia hemodiálisis en niños pequeños, incluso lactantes o recién nacidos utilizando los vasos umbilicales. Loa accesos vasculares pediátricos son de 2 tipos: internos o subcutáneos y catéteres venosos. Los internos son: fístulas arteriovenosas e injertos vasculares. La fístula arteriovenosa es el acceso vascular definitivo o de larga duración de elección en la edad pediátrica y el uso de injertos que sustituyan a los vasos nativos es, ocasionalmente, necesario en algunos pacientes. También son utilizados los catéteres venosos percutáneos de doble luz, temporales o permanentes, en situaciones agudas o crónicas.

Los vasos más utilizados para cateterización mediante la técnica de Seldinger, son la vena yugular interna, la subclavia y la femoral.

Dializadores y líneas pediátricas. El circuito extracorpóreo está integrado por el dializador y las líneas arterial y venosa. De forma general, podría decirse que el área o superficie de membrana efectiva del dializador debe coincidir aproximadamente con la superficie corporal del paciente. El volumen extracorpóreo total, incluidos el dializador y las líneas, debe ser inferior al 12 % del volumen circulante del niño. La elección de uno u otro dializador dependerá del peso del paciente, de la efectividad de las secciones de diálisis, así como de su tolerancia. Existen diferentes tipos de líneas para niños con diferentes pesos.

Baño y técnica de la hemodiálisis. En este aspecto debemos tener en cuenta la composición electrolítica del líquido de diálisis, la elección del buffer y la concentración de calcio. Actualmente, es posible variar la concentración de sodio a lo largo de la sección, mediante perfiles progresivos de sodio, lo que es importante para obtener una mejor tolerancia a la ultrafiltración. El buffer, puede ser soluciones de acetato y de bicarbonato, siempre considerando que la utilización de bicarbonato en pediatría es particularmente importante al corregir la acidosis intradialítica con mejoría de la osteodistrofia y el crecimiento. La concentración de calcio en el baño debe ser alta (7 mg/dl). 1,25 a 1,75 mmol/L.

Duración y frecuencia de las sesiones de diálisis. En la actualidad, se prefieren las diálisis largas, obteniéndose buena tolerancia y pocas complicaciones. Se recomienda hemodiálisis clásica de 4h, 3 veces por semana, con baño de bicarbonato.

Diálisis peritoneal crónica

La diálisis peritoneal crónica (DPC) fue introducida a principios de 1980, y en la actualidad es la modalidad dialítica más frecuentemente utilizada por los nefrólogos pediátricos en el mundo. Su sencillez de aplicación, fácil aprendizaje y característica domiciliaria, la convirtió en el método idóneo para el tratamiento de esta entidad en la infancia. La eliminación del abordaje vascular permitió su aplicación en edades pediátricas en que la hemodiálisis crónica estaba cargada de dificultades. En sus diversas modalidades, es un método terapéutico eficaz de la enfermedad renal crónica terminal en la edad pediátrica. Los factores que nos inclinan por una u otra modalidad de DP son: el tipo de transporte peritoneal, la función renal residual, la superficie corporal y la preferencia del paciente. La cada día más extendida automatización de la técnica con el uso de máquinas cicladoras permite emplear este tipo de tratamiento en niños de cualquier edad y peso.

Ventajas intrínsecas de la DPC frente a la hemodiálisis

Características de la membrana: La superficie peritoneal efectiva guarda relación estrecha con la superficie corporal; es proporcionalmente mucho mayor en el niño que en el adulto. Un adulto tiene un área peritoneal efectiva de 280 cm/kg mientras que en un lactante esta área puede llegar a ser de 522 cm/kg. Esto justifica el mayor coeficiente de transferencia de masa y mayores aclaramientos por kg de peso en niños pequeños. Otras ventajas intrínsecas de la DPC frente a la hemodiálisis en niños son la no necesidad de acceso

vascular, la posibilidad de realizarla en lactantes y neonatos, la ultrafiltración constante con mayor estabilidad hemodinámica y el mejor control de la tensión arterial, el mantenimiento más prolongado del filtrado glomerular residual, la disminución de la estancia hospitalaria con mejoría de la escolarización y la ausencia de venipunturas. Así mismo, la DPC proporciona un equilibrio estacionario de solutos sin síndrome de desequilibrio y con disminución de las restricciones dietéticas.

La diálisis peritoneal intermitente (DPI) técnica que se ha ido desechando en el mundo por todos los inconvenientes que tiene, como es mantener el paciente confinado en una cama durante largos períodos (8 a 12h por sesiones de diálisis), 3 veces por semana, limitando al niño en sus actividades cotidianas y escolares; además, el método tiene una alta incidencia de peritonitis, que disminuyen la supervivencia del peritoneo y, por supuesto, aumenta la morbimortalidad de los pacientes.

Materiales y aspectos técnicos de la DPCA. Básicamente son 3 los requisitos necesarios para la práctica del método; catéter que facilite el acceso permanente a la cavidad peritoneal, bolsas que contengan la solución de diálisis y líneas de transferencia entre bolsas y catéter.

Catéter. No hay dudas que el catéter de elección, a pesar de las diferentes modificaciones que se han hecho es el Tenckoff recto.

Sistema de transferencia. Se conocen con este nombre un heterogéneo grupo de sistemas de líneas de plástico que unen el catéter con las bolsas que contienen la solución de diálisis. En general, constan de las líneas previamente dichas y conectores de materiales y diseños diversos, con objetivo de aumentar la seguridad y comodidad de los intercambios. En la práctica, los sistemas de transferencia básicos son de 3 tipos: equipos de transferencia rectos, actualmente en desuso, equipos de transferencia en Y, y sistemas de transferencia para cicladoras.

Soluciones de diálisis. La solución peritoneal estándar contiene sodio 132 a 134 mmol/L, calcio 1,25 a 1,75 mmol/L, magnesio 0,5 a 1,5 mmol/L, cloro 102 mmol/L, glucosa y un tampón en concentraciones variables. Respecto a la glucosa, se dispone de 3 tipos de soluciones que contienen, dextrosa al 1,5; 2,5 y 4,25 g/dl.

La concentración de glucosa/dextrosa del recambio puede ser baja mientras exista una diuresis residual importante (y ayuda a conservarla). Cuando el balance diario de líquidos no se consiga (edemas, sobrepeso, HTA), se aumentan progresivamente las concentraciones de azúcares hasta obtener la UF peritoneal que nos lleve a un balance adecuado. El aumento de la osmolaridad de los líquidos tiene efectos no deseables sobre el peritoneo y el estado nutricional y metabólico. Las soluciones disponibles en la actualidad, tamponadas con bicarbonato, lactato o ambos, con baja concentración de productos de degradación de la glucosa (PDG´s) y un pH más fisiológico, son recomendables por su mayor biocompatibilidad, local y sistémica.

Indicaciones y contraindicaciones de la DPC. La DPC es la primera opción de tratamiento de la enfermedad renal crónica terminal en niños muy pequeños por las dificultades antes expuestas.

Las contraindicaciones absolutas son escasas, incluyendo severa falla de membrana, hernia diafragmática, gastrosquisis, cirugía abdominal reciente, onfaloceles y extrofia vesical. No obstante, ciertas situaciones deben sopesarse: medio social que dificulta la higiene adecuada, rechazo del niño o no cumplimiento terapéutico, ausencia de motivación, padres incapacitados, abandono social, etc. Otros problemas médicos como la presencia de urostomías, colostomías, etc., deben considerarse dificultades, no contraindicaciones.

Diferentes modalidades de DPC

- Diálisis peritoneal continúa ambulatoria (DPCA).
- Diálisis peritoneal automatizada (DPA):
  - – Diálisis peritoneal continua cíclica (DPCC).
  - – Diálisis peritoneal nocturna intermitente (DPNI).
  - – Diálisis peritoneal en marea-"tidal" (DPCM).
  - – Diálisis peritoneal "plus".

Diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). Es una técnica manual, proporciona diálisis continua al mantener la solución de diálisis en la cavidad abdominal las 24h del día, todos los días. Los pacientes efectúan 4 cambios diarios (3 diurnos y 1 nocturno) con un tiempo de permanencia en la cavidad peritoneal de 4 a 6h al día y 8h durante la noche.

Diálisis peritoneal automatizada (DPA). Es la realización automática del ciclo de diálisis (infusión, permanencia y drenaje) mediante monitores conocidos como cicladoras, se realiza por la noche, mientras que el paciente duerme, y por el día puede permanecer con líquido en la cavidad peritoneal o no. La diálisis peritoneal automatizada tiene 3 ventajas mayores: aporta comodidad y bienestar al paciente y su familia, permite individualizar la dosis de diálisis al aumentar las opciones de programas de diálisis y anula o disminuye el volumen y requerimiento de fluidos de diálisis intrabdominal durante el ortostatismo.

Diálisis peritoneal cíclica continua (DPCC). El paciente se conecta a la cicladora a la hora de dormir y

durante la noche, se programan 6 a 8 intercambios del mayor volumen posible; a la mañana siguiente se desconecta, dejando la cavidad abdominal llena con un volumen de solución de diálisis 25 % menor al utilizado durante los intercambios nocturnos. Con esta técnica, el aclaramiento peritoneal obtenido presenta 2 componentes, el de los intercambios nocturnos de estancias cortas y el de larga duración diurno.

Indicaciones: niños menores de 3 años y pérdida precoz del gradiente osmótico. La única condición para su utilización es el correcto funcionamiento del catéter.

Diálisis peritoneal nocturna (DPN). En esta variedad, al desconectar la cicladora por las mañanas se drena completamente la cavidad abdominal que permanece "seca" hasta la noche siguiente.

Indicaciones: Hernias de la cavidad abdominal y fugas.

Diálisis peritoneal "tidal". Tras la conexión del paciente y la infusión del primer intercambio, se drena a partir de entonces el 50 % del volumen infundido en estancias muy cortas, realizándose 20 a 30 ciclos nocturnos. Puede acabar con la cavidad abdominal vacía o llena. La combinación de múltiples ciclos cortos y uno largo maximiza el aclaramiento de pequeños solutos y la ultrafiltración. A pesar de sus teóricas ventajas, esta técnica no ha tenido amplia difusión.

Indicaciones: Catéter con drenaje incompleto. Optimización del aclaramiento o ultrafiltración.

Diálisis peritoneal "plus". De introducción reciente, esta modalidad combina intercambios nocturnos automatizados con 1 ó 2 intercambios diurnos también automatizados; es por lo tanto, una técnica híbrida entre la DPCC y DPCA, consiguiendo aclaramientos similares a DPCA con las ventajas de la automatización.

Complicaciones de la DPC. Se clasifican en infecciosas y no infecciosas. Las complicaciones infecciosas representan el 70 % del total, la causa más común de hospitalización, el principal motivo de recambio de catéter y en ocasiones, un riesgo para la vida de estos pacientes; y son la peritonitis y las infecciones del orificio de salida y del túnel. Las complicaciones no infecciosas representan el 30 % del total, unas están relacionadas con el catéter, y otras con el aumento de la presión intrabdominal, el contacto directo y prolongado del líquido de diálisis con la membrana peritoneal, el balance hidroelectrolítico y las consecuencias metabólicas a largo plazo de estas soluciones.

En resumen: La facilidad y simplicidad técnica de la DPC y su mejor adaptación de padres y niños por una mejor rehabilitación social y escolar con un menor costo económico hace que en la actualidad, a escala mundial, sea la técnica de elección en niños, cada vez más pequeños. Es utilizada en el 97 % de los lactantes que inician el tratamiento dialítico y entre el 70 y 80 % en niños mayores.

El éxito de un programa de DPC está determinado por el enfoque multidisciplinario en el tratamiento de niños con esta técnica de diálisis, que incluye, cirujanos experimentados en la colocación del catéter, nutriólogos, psicólogos, trabajadores sociales, y especialmente, enfermera dedicada a DPC, bajo la coordinación del nefrólogo pediátrico.

TRASPLANTE RENAL PEDIÁTRICO

La mejor alternativa de tratamiento para los niños con insuficiencia renal crónica, es el trasplante renal y en los últimos años, con los avances que se han obtenido en las técnicas quirúrgicas, métodos diagnósticos y el tratamiento inmunosupresor, el trasplante renal precoz (antes de llegar a etapa dialítica), es la terapéutica idónea para estos niños.

El término trasplante, fue usado por primera vez por *John Hunter* en 1178, cuando describió sus experimentos de injertos de testículos y ovarios entre animales no emparentados.

El primer trasplante renal en humanos, fue publicado en una revista médica española en 1936 y lo realizó *Yu Yu Voronoy* en 1933, cirujano ruso del Instituto Ucraniano de cirugía y transfusiones de sangre.

En 1954, *A. Murray*, en Boston, realizó el primer trasplante renal entre gemelos homocigotos, obteniendo éxito rotundo.

A *Calne*, se debe, fundamentalmente la aplicación de la inmunosupresión, primero con 6-mercaptopurina y posteriormente con la azatioprina en los trasplantes renales en perros, además de la descripción de las leyes básicas que rigen los mecanismos de rechazo.

Goodwin en 1960, describe el primer caso de alotrasplante renal, que logra superar un rechazo agudo con dosis alta de prednisona.

En niños, los primeros trasplantes renales se realizaron en la década de los años 60; en Cuba, el primer trasplante se realizó en el Instituto de Nefrología en 1977, en 1988 se realizó el primer trasplante en una unidad de nefrología pediátrica. En la actualidad existen 2 centros de trasplante renal pediátrico, uno en Santiago de Cuba y el otro en Ciudad de La Habana.

En los últimos años, con el advenimiento de nuevos avances en el campo de la nefrología ha cambiado el horizonte de los niños con uremia, como es la disponibilidad

de nuevas hormonas de síntesis como la eritropoyetina y hormona del crecimiento, metabolitos activos de la vitamina D, así como la utilización de nuevos fármacos inmunosupresores como la ciclosporina y el micofenolato, que han hecho posible la mejor supervivencia del paciente con trasplante renal.

Bases inmunológicas

Los adelantos de la inmunología han permitido entender los procesos biológicos de la aceptación y rechazo del trasplante renal.

En el ser humano ha quedado bien establecido la participación de los grupos sanguíneos ABO y de los antígenos celulares de superficie HLA (human leukocyte antigen) en la aceptación o rechazo a los injertos.

Grupos sanguíneos ABO

En el trasplante renal es indispensable la compatibilidad de grupos sanguíneos del sistema ABO y su error produciría, por lo general, rechazo hiperagudo, las mismas reglas que rigen para las transfusiones se aplican para el trasplante de órganos, los pacientes de grupo sanguíneo O son donantes universales, pero solo pueden recibir trasplante de donadores de ese grupo, mientras los del grupo sanguíneo AB, son receptores universales.

Factor Rh: el papel de los antigénos Rh en el transplante renal al parecer es mínimo, por lo que su incompatibilidad no es contraindicación formal; sin embargo, hay autores que plantean una supervivencia del injerto 13 % menor en Rh negativo que en receptores Rh positivos.

Antígenos de histocompatibilidad mayor HLA

Los genes de los antígenos HLA se localizan en el brazo corto del cromosoma 6. Por lo menos hay 6 locus genéticos que expresan los principales antígenos leucocitarios y además en esta región se codifican diversos sistemas del complemento. Los productos de este complejo se transmiten de forma hereditaria dominante, todos los antígenos HLA contenidos en una cromátide reciben el nombre de haplotipo, los hijos reciben de cada padre un haplotipo, de modo que en una familia de 8 hijos, 50 % (4 hijos comparten un haplotipo), 25 % (2 hijos) son HLA idénticos y otro 25 % (2 hijos) son incompatibles. Los antígenos HLA se reconocen en la superficie en la mayor parte de las células y pertenecen a 3 clases:

Región clase 1: Se encuentran en la superficie de todas las células nucleadas y codifican a los antígenos HLA -A, B y C.

Región clase 2: Los genes de esta región codifican a los antígenos HLA-Dr, Dq y Dp. Su presencia está restringida a células del sistema inmunológico, como linfocitos B, células presentadoras de antigénos y linfocitos T activados.

Región clase 3: Esta región contiene cuando menos 21 genes, algunos de los cuales codifican a ciertos componentes del complemento C2 y C4, factor B o properdina y los factores de necrosis tumoral alfa y beta.

Se plantea por muchos autores que existe una mejor supervivencia del injerto cuanto mejor es la compatibilidad HLA-A y HLA-B, en tanto otros no encuentran diferencias. El efecto de los antígenos clase II es más definido, con mejor supervivencia del injerto cuando se comparten 2 antigénos DR que cuando no se comparte ninguno.

Pruebas de compatibilidad

Las pruebas de compatibilidad fundamentalmente son la tipificación del sistema ABO y la determinación de los antígenos HLA. Los antígenos de la clase 1-A, B, C y algunos de clase II se clasifican por métodos serológicos.

Pruebas cruzadas: Esta técnica consiste en provocar la reacción del suero del receptor en el cual puedan existir anticuerpos linfocitotóxicos preformados con los linfocitos T y B del donador, si la prueba cruzada es negativa, se procede al trasplante renal, si es positiva se procede a fraccionar los linfocitos totales del donador en linfocitos T y B, y se efectúa la incubación por separado a 3 temperaturas (4, 28 y 37).Si la prueba cruzada es positiva contra linfocitos T a cualquiera de las 3 temperaturas, está contraindicado el trasplante, pues ocurriría rechazo hiperagudo. Si la prueba es negativa para linfocitos T y resulta positiva para linfocitos B , no necesariamente contraindica el trasplante, sobre todo si es positiva a 4º, pues en estos casos la positividad puede deberse a la presencia de auto anticuerpos contra antígenos HLA, lo cual se descarta mediante la prueba de absorción con plaquetas.

Si un receptor ha tenido pruebas cruzadas positivas contra linfocitos T contra su donador potencial y estas se han negativizado, aún así no se recomienda realizar el trasplante, pues hay riesgo de presentar rechazo agudo acelerado.

Cultivo mixto de linfocitos: Se realiza en el trasplante de donante vivo familiar para identificar al donador que tenga mayor afinidad con los antígenos de histocompatibilidad clase ll del receptor. Consiste en incubar juntos los linfocitos del receptor con los del donador, inactivando a estos últimos con mitocina C o con radiaciones gamma.

Respuesta inmunológica al injerto

La respuesta del huésped a las moléculas de los antígenos HLA constituye una importante barrera al trasplante. La activación de los linfocitos T cooperadores por los antígenos de clase ll produce un estimulante para los macrófagos y la formación de receptores de insulina, transferrina, interleucina l e interleucina 2. Los linfocitos T citotóxicos activados por antígenos clase l forman receptores IL-2, lo cual estimula la síntesis de DNA y la proliferación clonal de células portadoras de receptores. La IL-2 provoca la salida de interferón gamma, que activa macrófagos y linfocitos B. La activación de linfocitos T cooperadores por los antígenos del injerto y la Il-1 provoca la salida de linfocinas que actúan sobre macrófagos, linfocitos T, citotoxinas y linfocitos B, que desprenden anticuerpos. El rechazo proviene del efecto citotóxico de los linfocitos T, de los macrófagos y de los anticuerpos. Los linfocitos T cooperadores participan en el rechazo por su papel endocrino, y suministran factores solubles de crecimiento y de activación celular.

Preparación del trasplante

Los primeros trasplantes se realizaron con donante vivo y en hermanos gemelos HLA idénticos. En la actualidad, la procedencia del riñón puede ser de donante vivo o de cadáver.

Selección del tipo de trasplante:

Donante vivo: Este tipo de trasplante tiene evidentes ventajas en comparación con el de cadáver y su supervivencia es superior en todas las series. Permite planificar el mejor momento para el trasplante y amplía las posibilidades de trasplante de cadáver en el resto de los niños, que no pueden beneficiarse de esta opción. Generalmente el donante es el padre o la madre, lo que añade la ventaja de una buena compatibilidad inmunológica, la oferta de una buena masa renal de un donante sano y con un tiempo mínimo de isquemia fría.

El riesgo para el donante es mínimo, con mortalidad del 0,03 al 0,06 % y complicaciones perioperatorias en el 8 % de los casos.

En Estados Unidos, el trasplante renal con donante vivo supone el 57 % de los trasplantes en niños, frente al 41 % en los adultos y está inversamente relacionado con la edad del receptor. En Reino Unido, el 25 % de los trasplantes pediátricos en el 2001 provenían de donante vivo y el porcentaje era del 80 % en los países nórdicos.

Donante cadáver: La escasez de donantes hace necesaria la existencia de acuerdos o normas en cada país que permitan su distribución justa; los niños representan una minoría en las listas de espera (1 al 4 %) y el trasplante supone una ventaja innegable en su desarrollo y calidad de vida, por lo que deben tener prioridad en la distribución de órganos. En Francia, los niños tienen prioridad absoluta con donantes menores de 16 años y prioridad regional con donantes menores de 30 años. En Reino Unido e Irlanda el donante pediátrico se oferta primero a los niños y en Estados Unidos el sistema de distribución de órganos (UNOS) favorece a los menores.

La edad del donante es un factor pronóstico en la evolución del injerto. Los donantes de menor edad se asocian con pérdidas precoces del injerto y peor supervivencia a largo plazo. La mayoría de los centros en España no aceptan donantes de edad inferior a 3 años ni superior a 50 años, pero en algunos, el límite se establece en no aceptar donantes por debajo de los 10 años. En Reino Unido los donantes menores de 5 años no se ofertan a niños. Resulta difícil establecer la edad límite del donante y esta queda a criterio de cada centro y país acorde con su experiencia.

Trasplante anticipado: El trasplante, como primer tratamiento sustitutivo, sin diálisis previa, supone ventajas en el crecimiento y desarrollo psicosocial del niño y se ha descrito mejor supervivencia en este grupo de pacientes.

Este tipo de pacientes alcanza cifras máximas en los países escandinavos (Noruega, Dinamarca y Suecia llegan al 35, 40 y al 20 %. Reino Unido, en 2000, según los datos de la NAPRTCS, en el 24 % de los trasplantes, 13 % en donante cadáver y 33 % en donante vivo).

Selección y problemas del receptor

Indicaciones. Todo paciente portador de insuficiencia renal crónica es potencialmente receptor de un trasplante renal incluso antes de llegar a la etapa terminal. En la actualidad se aboga por la realización de un trasplante renal precoz.

Contraindicaciones. Existen contraindicaciones para su realización como son: coexistencia de la insuficiencia renal con una enfermedad neoplásica, o ser portador del VIH.

Existen otras complicaciones que pueden prolongar el tiempo de espera del trasplante como son: los niños muy pequeños con un peso por debajo de 10 kg, aunque en la actualidad existen grupos en los que el peso no representa contraindicación alguna, trasplantándose niños con un peso de 5 a 6 kg. Algunas uropatías malformativas requieren de una intervención quirúrgica previa para poder incluir estos pacientes en la lista de espera, como son: obstrucciones bajas,

ampliación vesical y, en ocasiones, la nefrectomía de riñones propios.

Es importante tener en cuenta que existen identidades que tienen tendencia a recidivar en el riñón trasplantado como ocurre en el caso de la hialinosis segmentaria y focal, la oxalosis y nefropatías por enfermedades sistémicas como es el caso del lupus eritematoso sistémico. Se debe informar a la familia el riesgo de recurrencia.

Edad del receptor. Hoy en día prácticamente no se excluye a ningún niño del programa de trasplante por razones de edad.

Una vez que se han resuelto todas las posibles contraindicaciones, estos pacientes son incluidos en una lista de espera donde figura el nombre, grupo sanguíneo, tipaje HLA, número de transfusiones, estudio virológico, etc. En nuestro medio estos datos se renuevan mensualmente para mantener actualizada la lista de espera del trasplante.

Técnica quirúrgica

Previo a la anestesia, el niño que va a recibir un trasplante debe tener una hemodiálisis, si esta no ha tenido lugar en las 24h anteriores, con la finalidad que el paciente llegue en las mejores condiciones clínicas posibles. El manejo de los líquidos debe ir encaminado a que el paciente permanezca durante toda la intervención hemodinámicamente estable, lo que es fundamental en el éxito del trasplante.

En la mayoría de los casos, el injerto se coloca en la fosa ilíaca extraperitonealmente y los vasos arterial y venoso se suturan según los casos con la ilíaca primitiva arteria o vena o en algunos casos directamente con la aorta la cava o ambas. El uréter es implantado en vejiga, en caso de niños por debajo de 15 kg que reciben un riñón de adulto se recurre a la técnica descrita por Starls que consiste en levantar el marco cólico derecho y colocar el riñón en posición retroperitoneal realizando las suturas vasculares directamente en la aorta y la cava.

Otra técnica empleada es la realización del trasplante en bloque realizando la sutura con la aorta y la vena cava del donante y generalmente manteniendo ambos ureteres en un parche de vejiga que es el que se utiliza para reinsertar en la vejiga del paciente.

Inmunosupresión

Tiene como objetivo evitar el rechazo del injerto y es un factor esencial en la supervivencia tanto del injerto como del paciente. Los niños se benefician de igual manera que los adultos de los avances terapéuticos de los últimos años, pero sin las ventajas y la seguridad que lo hacen los pacientes de mayor edad.

Con frecuencia, los ensayos clínicos excluyen a los pacientes pediátricos, son insuficientes los estudios de farmacocinética de los nuevos inmunosupresores en niños e incluso en la práctica diaria su administración es difícil por falta de dosis que se ajusten al peso de los más pequeños; todo ello supone mayor dificultad en el tratamiento inmunosupresor, que se agrava al ser un colectivo con escaso número de pacientes, en el que hay menos experiencia, con una mayor respuesta inmunológica y un potencial mayor de desarrollar infección al carecer por su corta edad de inmunidad adquirida frente a diversas enfermedades.

En general, se emplea una inmunosupresión potente y el uso de los nuevos fármacos inmunosupresores más selectivos y específicos con menos efectos secundarios ha ido ganando terreno también en pediatría. Es frecuente el tratamiento de inducción, con retraso en el inicio de los anticalcineurínicos o sin él, y cada vez son más utilizados los anticuerpos monoclonales antirreceptor de interleuquina 2 (IL-2) (actualmente en Estados Unidos la mitad de los pacientes pediátricos reciben tratamiento de inducción con un antirreceptor de IL-2, y en España forman parte de la inmunosupresión primaria en todos los centros pediátricos).

Como tratamiento de mantenimiento es frecuente la terapia múltiple, que incluye un anticalcineurínico (tacrólimo o ciclosporina), un antilinfoproliferativo (micofenolato mofetilo o, en menor proporción la azatioprina) y esteroides. Existe una fuerte tendencia a minimizar en lo posible el empleo de esteroides. No existe un protocolo inmunosupresor de aplicación universal; lo ideal es utilizar el menor tratamiento que permita la mejor función del injerto, es decir, partiendo de un protocolo común inicial, hay que individualizar en lo posible el tratamiento según las características y necesidades de cada paciente.

Tratamiento de inducción: permite una protección inicial potente frente al rechazo agudo (RA) al impedir la activación de los linfocitos T hasta alcanzar niveles adecuados de inmunosupresión de mantenimiento; facilita retrasar la utilización de fármacos con riesgo de nefrotoxicidad, como los anticalcineurínicos, sobre todo en los casos con función inicial retrasada del injerto. Existe riesgo mayor de desarrollo de tumores y/o infección al aumentar la inmunosupresión.

OKT 3: se utiliza como tratamiento de inducción (en niños, preferentemente en Estados Unidos) y como

tratamiento antirrechazo en los casos de corticorresistencia. Su uso viene limitado por la posibilidad de que se produzcan anticuerpos (Ac) antiOKT3 y los efectos adversos, que incluyen fiebre, escalofríos, hipotensión, diarrea, náuseas, edema pulmonar, meningitis aséptica o cefalea, y que pueden ser minimizados con el uso concomitante de esteroides, acetaminofeno y difenhidramina.

Anticuerpos policlonales antilinfocitarios: son un grupo de fármacos obtenidos del suero de animales inmunizados con células humanas (linfocitos o timocitos). Resultan eficaces también como tratamiento antirrechazo; la mejor respuesta se obtiene con globulina antitimocítica (timoglobulina) frente a la globulina antilinfocítica (ATGAM), tanto en inducción como en el tratamiento de rechazo agudo.

Anticuerpos monoclonales antirreceptor de interleuquina 2: es un grupo de fármacos empleados en inducción sin efecto probado en el tratamiento del rechazo agudo de aparición más reciente, pero con una gran aceptación en los pacientes pediátricos por sus escasos efectos adversos y su facilidad de manejo. Ambos son anticuerpos dirigidos frente a la cadena ? del receptor de IL-2 en la superficie de los linfocitos T activados. El basiliximab es un anticuerpo quimérico humano/ratón y el daclizumab es un anticuerpo humanizado frente al mismo antígeno.

Dosis:

– Basiliximab: 2 dosis i.v. (10 mg en menores de 35 kg y 20 mg en niños con 35 kg o más) el día 0 (en las 2h previas al despinzamiento) y el 4to día.
– Daclizumab: 5 dosis i.v. a intervalos de 15 días a razón de 1 mg/kg/dosis iniciando la primera antes del despinzamiento y su efecto se prolonga hasta 3 meses.

Tratamiento de mantenimiento:

Esteroides: a pesar de su toxicidad y efectos secundarios (alteración del crecimiento y del aspecto corporal, complicaciones óseas y articulares, cataratas, hipertensión arterial) continúan siendo parte importante en el tratamiento inmunosupresor del trasplante.

Diversas estrategias pueden emplearse para minimizar dichos efectos secundarios, como el defazacort, disminución de las dosis diarias, esteroides en días alternos, retirada de forma precoz o tardía y recientemente protocolos inmunosupresores sin esteroides. En la práctica diaria, la dosis inicial previa al trasplante suele ser elevada (hasta 10 mg/kg), pero la tendencia es su rápida disminución en los primeros 3 meses (4 mg/m^2/día) y muchos protocolos abogan por el paso a dosis alternas a partir del 6to mes.

Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrólimo): la ciclosporina y el tacrólimo son diferentes en su composición y estructura química, pero coinciden en su mecanismo inmunosupresor al interferir en la producción y liberación de IL-2 y comparten asimismo el principal efecto secundario a corto y largo plazo, que es su nefrotoxicidad. En los últimos años crece el uso del tacrólimo frente al de la ciclosporina en los programas pediátricos, fundamentalmente por la carencia de efectos antiestéticos en el caso del primero, tan importantes en el cumplimiento de la medicación y en la percepción de la calidad de vida del niño.

Estudios recientes muestran mejor función renal de los pacientes pediátricos con tacrólimo frente a la ciclosporina al año de evolución (FG 89,1 ml/min/1,73m^2 frente a 78,6 ml/min/1,73m^2, que se mantiene al segundo año.

Las dosis de ambos fármacos y el nivel terapéutico óptimo no están bien definidos porque dependen de factores como la inmunosupresión concomitante, la práctica de cada centro o el momento evolutivo del trasplante.

La dosis inicial de tacrólimo oral es de 0,1 a 0,3 mg/kg/día repartido en 2 dosis y puede utilizarse, aunque es poco habitual, la vía intravenosa en perfusión continua durante 24h a razón de 0,05 a 0,1 mg/kg/día. Los niveles tienden a disminuir en el tiempo; inicialmente en el primer mes se consideran adecuados 10 a15 ng/ml y posteriormente 5 a 10 ng/ml. La concentración valle predosis (C0) se correlaciona bien con el área bajo la curva (AUC), por lo que la monitorización de dicho nivel permite su ajuste terapéutico y es necesaria, dada la amplia variabilidad farmacocinética intraindividual e interindividual, sobre todo en su absorción.

La dosis inicial de ciclosporina neoral recomendada es de 8 a 15 mg/kg/día (la dosis intravenosa corresponde a un tercio de la oral), repartida en 2 ó 3 dosis o 500 mg/m^2/día según protocolos, reduciéndose en el tiempo a 5 a 8 mg/kg/día a partir del primer año. Los niveles óptimos son difíciles de ajustar debido a que no existe una correlación evidente del AUC con el nivel valle, definiéndose una mejor relación con el nivel a las 2h tras la ingestión del fármaco (C2), lo que en la práctica diaria no siempre es posible. Los niveles valle, todavía utilizados en algunos centros, establecen como niveles adecuados 150 a 250 ng/ml en el primer trimestre y alrededor de 100 ng/ml a partir del primer año. La dosis se ajusta en función de ambos niveles y de la situación clínica del paciente.

En el caso del tacrólimo se ha comprobado su utilidad también en el tratamiento del rechazo agudo, incluso en los casos de corticorresistencia.

Azatioprina: fármaco muy utilizado desde los primeros trasplantes, pero actualmente en desuso. Su dosis inicial es de 2 a 3 mg/kg/día. No se monitorizan niveles en sangre y se ajusta según su tolerancia y/o efectos secundarios. Su complicación más frecuente es la mielosupresión.

Micofenolato de mofetilo: éster del ácido micofenólico cuyo empleo se ha generalizado en los niños trasplantados en sustitución de la azatioprina. La dosis inicial es de 600 mg/m^2/dosis cada 12h, que puede ajustarse bien a niños pequeños, ya que existe una formulación en jarabe. Debe realizarse monitorización de niveles en sangre; el nivel valle se correlaciona bien con el AUC, aunque no están bien establecidos los niveles óptimos. Los principales efectos secundarios son gastrointestinales.

Es útil como terapia de mantenimiento, en el tratamiento del rechazo agudo, en la prevención de la nefropatía crónica del injerto y si existe toxicidad por anticalcineurínicos y se quiere disminuir su dosis.

Micofenolato sódico: no existe experiencia en niños. Supone una alternativa al micofenolato mofetilo: una dosis de 720 mg de este fármaco equivale a 1 000 mg de micofenolato mofetilo según datos disponibles de adultos.

Inhibidores de la proteína Target o Rapamycin (Sirólimo y Everólimo):

Sirólimo (rapamicina): macrólido similar al tacrólimo en su estructura, pero de diferente mecanismo de acción, aprobado para la prevención del rechazo agudo y de uso reciente en pediatría, pero con escasa experiencia todavía. En Estados Unidos se emplea como terapia de mantenimiento en casi la quinta parte de los trasplantes realizados en el 2002. Tiene la ventaja de no ser nefrotóxico, pero potencia la nefrotoxicidad de los anticalcineurínicos, por lo que debe asociarse a dosis reducidas de ellos. La dosis no está bien establecida en niños. Es necesaria la monitorización frecuente de los niveles para individualizar el tratamiento y evitar efectos adversos. Los niveles recomendados son de 8 a 12 ng/ml con anticalcineurínicos y de 10 a 15 ng/ml sin ellos, pero faltan estudios que confirmen estos datos en niños.

Everólimo: tiene un mecanismo de acción similar al sirólimo. No hay experiencia de su uso en niños.

Complicaciones

Desde los primeros trasplantes, existieron numerosos fracasos por complicaciones de diversas causas. En el decursar del tiempo, los nuevos avances en el tratamiento inmunosupresor, en las técnicas quirúrgicas así como en los métodos diagnósticos han llevado a una supervivencia actuarial del paciente a un año del trasplante superior al 95 % y a más del 70 % la supervivencia del injerto.

Las complicaciones postrasplante dependen de diversos y múltiples factores: El momento evolutivo del trasplante, la enfermedad renal primaria, la función renal del injerto, etc. Se puede ver afectada únicamente la función del injerto (complicaciones renales), o bien la de otros órganos (complicaciones extrarrenales). Así mismo, también podríamos clasificarlas en complicaciones médicas y quirúrgicas.

Complicaciones renales

Son las que afectan la función del injerto y ponen en riesgo su supervivencia, los mecanismos más frecuentes implicados son inmunológicos como ocurre en el rechazo y en la recurrencia de la enfermedad renal de base; el rechazo es la complicación más frecuente y temida en la evolución del trasplante, que es la que describiremos a continuación:

*Rechazo. E*s un proceso inmunológico complejo con manifestaciones bioquímicas, anatomopatológicas y clínicas, causa importante de morbilidad en el trasplante y de la pérdida del injerto. Se clasifica en función del mecanismo inmunológico que dá lugar al rechazo hiperagudo, al rechazo agudo o al rechazo crónico:

- Rechazo hiperagudo: es el que ocurre en el momento de desclampar durante la intervención quirúrgica o en las primeras 24h postrasplante. Se produce porque el paciente tiene anticuerpos citotóxicos al estar sensibilizado bien por trasplante anterior o por efectos de las transfusiones sanguíneas; es excepcional que ocurra, ya que con la utilización de la prueba cruzada se evita este tipo de rechazo. Es el prototipo de rechazo vascular.
- Rechazo agudo: se clasifica de acuerdo con el mecanismo inmunológico que da lugar a este. Puede ser rechazo agudo celular cuando está mediado por células y vascular cuando se produce por anticuerpos dirigidos contra las células del donante.

Rechazo agudo celular. Es el más frecuente, puede ocurrir en las primeras etapas del trasplante, pero también puede aparecer en cualquier momento de su evolución. Clínicamente puede expresarse por fiebre, dolor en el injerto y aumento considerable de tamaño, hipertensión arterial, disminución de la diuresis y disfunción renal. En los últimos años y debido a la profilaxis del rechazo y contar con una inmunosupresión más eficaz, el perfil clínico del rechazo ya no es tan llamativo

como veíamos antes, en ocasiones, el único síntoma que suele aparecer es la hipertensión y la fiebre, pero no los síntomas antes citados como el aumento del injerto y el dolor. La elevación de la creatinina suele ser más insidiosa. El diagnóstico se confirma con el empeoramiento en el renograma isotópico que suele mostrar una fase vascular menos brillante que la previa al rechazo y una fase parenquimatosa poco eficiente y plana. El eco doppler es muy útil y sobre todo, su utilización secuencial, nos facilita datos en la interpretación del rechazo, porque nos informa las alteraciones del flujo y de la resistencia a él, que aparece en el rechazo. Por último la biopsia, es el procedimiento diagnóstico que más información nos brinda.

La interpretación de los hallazgos anatomopatológicos y su variabilidad han permitido clasificar las lesiones encontradas y proceder a una división en grados de ellos, tanto para el rechazo agudo como para el rechazo crónico de I a III. En función de criterios meramente histológicos. El grado I (leve) se define por la presencia de una inflamación interticial en menos del 25 % del parénquima, con la existencia de tubulitis y un número menor a 4 linfocitos por sección tubular. El grado II (moderado) se caracteriza por la existencia de una tubulitis más severa coexistiendo con una leve o moderada artritis intimal. El grado III (severo) se caracteriza por una lesión que es fundamentalmente arterial: Arteritis intimal severa. Las pautas de tratamiento del rechazo varían según los distintos tipos de trabajo. Se utilizan pulsos de metilprednisolona, anticuerpos monoclonales, etc.

Rechazo vascular: es mucho menos frecuente, la lesión característica es la arteritis necrotizante con focos de necrosis fibrinoide, el endotelio se encuentra gravemente afectado y son frecuentes las trombosis vasculares.

Rechazo crónico: su instauración es insidiosa, aunque puede aparecer en los primeros meses, afecta a los glomérulos, vasos, intersticio y túbulos. Los glomérulos pueden ser normales o mostrar una lesión conocida como glomerulopatía del trasplante, que se caracteriza por un engrosamiento de la pared capilar con la presencia de dobles contornos, proliferación de las células mensagiales y aumento de la matriz mesangial, dando al glomérulo un aspecto globular. La inmunofluorecencia muestra depósitos granulares al nivel del mesangio y de los capilares glomerulares de IgM, C1q y C3.

Recurrencia de la enfermedad de base. Es causa frecuente de la pérdida del injerto. Dentro de las enfermedades metabólicas, la única con alto riesgo de recidiva es la hiperoxaluría tipo 1. Dentro de las enfermedades glomerulares tenemos la glomeruloesclerosis segmentaria y focal, así como las glomerulopatías membranoproliferativas tipos 1 y II, aunque esta última, no es frecuente en la edad pediátrica.

También puede recidivar la nefropatía por IgA y en la púrpura de Schönlein-Henoch, aunque es raro.

Toxicidad por medicamentos. La toxicidad aguda por ciclosporina se presenta como una falla renal aguda, casi siempre no oligúrico, a veces se confunde con un rechazo o puede coexistir con él, siendo necesario el empleo de la biopsia para realizar el diagnóstico.

La toxicidad crónica supone un daño lento y progresivo del injerto. Histológicamente nos muestra una arteriopatía, que muchas veces es difícil diferenciar de un rechazo crónico.

Los niveles de ciclosporina deben monitorizarse estrechamente y reajustar la dosis si es necesario.

Infección. La infección es la causa más frecuente de mortalidad del trasplante renal en el niño. Según serie publicada en el García Nieto, el 50,8 % de sus pacientes ingresan por infección con un tiempo medio de ingreso de 10,3 días.

Entre las infecciones más frecuentes tenemos las producidas por citomegalovirus, *Pneumocysti carinii, Candida, Aspergillus,* etc.

También pueden presentarse infecciones urinarias; las producidas por *Escherichia coli* son las más frecuentes.

Existen otras complicaciones médicas como la hipertensión arterial, estenosis de la arteria renal, trastornos linfoproliferativos, alteraciones metabólicas, oftalmológicas, etc. que deben tenerse presente ante un niño trasplantado.

Complicaciones quirúrgicas

Brevemente, mencionaremos algunas complicaciones quirúrgicas, vasculares y urológicas, que se presentan en nuestros niños trasplantados:

- Trombosis arterial o venosa del injerto.
- Hemorragia aguda.
- Estenosis de la arteria renal.
- Complicaciones urológicas:
  – Linfocele.
  – Fístula urinaria.
  – Hidronefrosis.

No existe la menor duda de que el tratamiento de elección de los niños afectos de insuficiencia renal

crónica, es el trasplante renal precoz, es decir, antes de llegar a la etapa dialítica. Mucho se ha avanzado en nuestros días con el fin de lograr una mayor supervivencia, por lo que pensamos que en un futuro se alcanzarán mejores logros, sobre todo en el campo de la inmunosupresión, en la nutrición, métodos diagnósticos, etc. que permitirán mejores resultados.

Bibliografía

Tratamiento dialítico en pediatría

Melgar Alonso A., Melgosa Hijosa M. Hemodiálisis crónica. En: García Nieto V., Santos Rodríguez F. y Rodríguez-Iturbe B. Nefrología Pediátrica. Madrid. 2 ed. Aula Medica, 2006: p.665-669.

Moreno Vega A, Sánchez Moreno A, Bedoya Pérez R. Diálisis peritoneal crónica. Técnica y aspectos nutricionales. En: García Nieto V., Santos Rodríguez F. y Rodríguez-Iturbe B. Nefrología Pediátrica. Madrid. 2 ed. Aula Medica, 2006: p.745-758.

Bedoya Pérez R., Sánchez Moreno A, Moreno Vega A Diálisis peritoneal crónica. Complicaciones. En: García Nieto V., Santos Rodríguez F. y Rodríguez-Iturbe B. Nefrología Pediátrica. Madrid. 2 ed. Aula Medica, 2006: p.759-775.

Vogt Beth A, Avner Ellis D. Renal Failure. In: Nelson Text Book of Pediatrics. 17 ed. Philadelphia Saunders, 2004. p. 1771-74.

Rodríguez Soriano. Insuficiencia Renal. Síndrome Hemolítico Urémico. En: Cruz Tratado de Pediatría. 6 ed. Barcelona. Espaxs; 1998.p.1552.

Daugirdas John, Kjellstrand Carl. Chronic Haemodialysis Prescription: A Urea Kinetic Approach. In: Handbook of Dialysis. 3 ed.Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2001.p.121

Daugirdas John, Van Stone. Haemodialysis Apparatus. In: Handbook of Dialysis. 3 ed.Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 46.

Grünberg J., Verocay MC., Réboti A. Diálisis peritoneal crónica. En: Gordillo Paniagua G, Exeni A.R y De la Cruz J. Nefrología Pediátrica. España. 2 ed. Elsevier. 2003. p. 491-505

Fernández de Castro J. Hemodiálisis. En: Gordillo Paniagua G, Exeni A.R y De la Cruz J. Nefrología Pediátrica. España. 2 ed. Elsevier. 2003. p. 507 -513

E. Harmon William, L. Jabs Kathy. Haemodialysis. In: T. Martin Barratt, Ellis D. Avner, William E Harmon. Pediatric Nephrology. Lippincott Williams & Wilkins Pensilvania. 1999. Fourth Edition. p. 1267-1285

Coccia P. y Inchaurregui E. Diálisis peritoneal aguda. En: Nefrología Pediátrica. Argentina. 2 ed.Ediciones FUNDASAP. 2008. p. 623-634

Sojo E. y Suárez ÁC. Diálisis peritoneal crónica (DPC) En: Nefrología Pediátrica. Argentina. 2 ed. Ediciones FUNDASAP. 2008. p. 635-656

Wainberg E. y Piantanida JJ. Hemodiálisis y terapias continuas en niños En: Nefrología Pediátrica. Argentina. 2 ed. Ediciones FUNDASAP. 2008. p. 657-681

Sallay P. et Perfumo F. Peritoneal dialysis. En: European Society for Paediatric Nephrology Handbook. Switzerland. 2002 p.408-412

Fischbach M. Haemodialysis in children. En: European Society for Paediatric Nephrology Handbook. Switzerland. 2002 p.413-419

Macher MA. Et Hladik M. Continuos haemofiltration. En: European Society for Paediatric Nephrology Handbook. Switzerland. 2002 p.420-424

Sellarés V. Hemodiálisis. En: Manual de Nefrología. España. 2 ed. Ediciones Harcourt. 2002. p. 321-433

Leslie Rees, Nicholas J.A. Webb and Paul A. Brogan. Peritoneal dialysis in the patient with ESRF. En: Paediatric Nephrology Handbook. United States. 2007. Oxford University Press. p 443-466.

Leslie Rees, Nicholas J.A. Webb and Paul A. Brogan. Extracorporeal treatments. En: Paediatric Nephrology Handbook. United States. 2007. Oxford University Press. p 467-501.

Trasplante renal pediátrico

Ortega F. Trasplante renal. España, Panamericana;2007: 297-316.

Magee JC, Bucuvalas JC, Farmer DG, Harmon WE, Hulbert-Shearon TE, Mendeloff EN. Pediatric transplantation. Am J Transplantation. 2004;4(S9):54-71.

Jayakumar R,Vidhun, Sarwal MM. Corticosteroid Avoidance in Pediatric Renal Transplantation Can it Be Achieved? Pediatr Drugs. 2004;6(5):273-87.

Delucchi A, Ferrario M, Varela M. Pediatric renal transplantation: a Single Center Expiriens over 17 years. Pediatric Transplantation 2006;10(2):193-197.

Fuqua JS. Growth after organ transplantation. In Semin Pediatr Surg. 2006 Aug;15(3):162-9.

Sozen H, Dalgic A, Karakayali H, Baskin E, Saatci U. Renal transplantation in children. Transplant Proc 2006;38(2):426-9.

Mahan JD, Warady BA, Consensus Committee. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease; a consensus statement. Pediatr Nephrol 2006 Jul; 21(7):917-30.

Ulinski T, Cochat P. Longitudinal growth in children following kidney transplantation: from conservative to pharmacological strategies. Pediatr Nephrol 2006;(7):903-9.

Dharnidharka VR, Caillard S, Agodoa LY, Abbott KC. Infection frequency and profile in different age groups of kidney transplant recipients. Transplant 2006; 81(12):1662-1667.

Omoloja A, Stolfi A, Mitsnefes M. Racial differences in pediatric renal transplantation 24 year single center experience. J Natl Assoc 2006; 98(2):154-7.

Phadke K, Iyengar A, Karthik S, Kumar A, Olakkengil S. Pediatric renal transplantation: the Bangalore experience. Indian Pediatr 2006;43(1):44-8.

Garcia CD, Schneider L, Barros VR, Guimaraes PC. Pediatric renal transplantation Ander tacrolimus or cyclosporine immunosuppression and basiliximab induction. Transplant Proc 2005; 34(7):2533-4.

Cransberg K, Marlies Cornelissen EA, Davin JC, Van Hoeck. Improved outcome of pediatric kidney tranplantations in the Netherlands effect of mycofenolato mofetil? Pediatr Transplant 2005; 9(1):104-11.

Harmon W, Meyers K, Ingelfinger J, McDonald R. Safety and efficacy of a calcineurin inhibitor avoidance regimen in pediatric renal transplantation. J Am Soc Nephrol 2006;17(6):1735-1745.

Berber I, Tellioglu G, Yigit B Turkmen F. Pediatric renal transplantation: Clinical analysis of 28 cases. Transplant Proc 2006:38(2):430-1.

Pitcher GJ, Beale PG, Bowley DM, Hahn D. Pediatric renal transplantation in South African teaching hospital: a 20-year perspective. Pediatr Transplant 2006;10(4):441-8.

Cransberg K, Smits JM, Offner G, Nauta J. Kidney transplantation without prior dialysis in children: the Eurotransplant experience. Am J Transplant 2006 Epub ahead of print.

Otukesh H, Basiri A, Simfrosh N, Hoseini R, Sharifian M, Sadigh N. Outcome of pediatric renal transplantation in Labfi Nejad Hospital, Teheran, Iran. Pediatric Nephrol. 2006 Epub ahead of print.

Valentini RP, Imam A, Warrier I, Ellis D. Sirolomus rescue for tacrolimus-associated pos-transplant autoimmune hemolyric anemia. Pediatr Transplant 2006 May;10(3):358-61.

Ojogho O, Sahney S, Cutler D, Baron PW. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation non-induction vs induction with basiliximab. Pediatr Transplant 2005;9(1):80-3.

Ault BH, Honaker MR, Osama Gaber A, Jones DP. Short-term outcomes of Thymoglobulin induction in pediatric renal transplant. Pediatr Nephrol 2002;17(10):815-8.

Goriainov VA, Morozova MM, Kaabak MM. The influence of Daclizumab (Zenapaxe) on the postoperative period in allogenic kidney recipients. Vestn Ross Akad Med Nauk 2006; (3):18-21.

Charfeddine K, Zaghden S, Kharrat M, Kamoun K, Jarraya F, Hachicha J. Infectious complications in kidney transplant recipients: a single-center experience. Transplant Proc 2005; 37(6):2823-5.

El- Husseini AA, Foda MA, Osman YM, Sobh MA. Characteristics of long-term live-donor pediatric renal transplant survivors: a single-center experience. In Pediatr Transplant. 2006 May; 10(3):288-93.

Hartmann A, Sagedal S, Hjelmesaeth J. The natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. Transplantation 2006; 27(2):515-17.

*U*rología

Capítulo 146

Malformaciones urogenitales

Martha Rodríguez Pérez, Fidel Presmanes Fernández

Las malformaciones urogenitales constituyen aproximadamente la tercera parte de todos los trastornos del desarrollo embriológico, lo que nos da una idea de su extraordinaria importancia clínica.

Desde el punto de vista clínico, las malformaciones se han dividido en externas e internas: las externas tienen expresión en el hábito exterior del niño y se diagnostican en su casi totalidad por un simple examen físico; estas malformaciones se manifiestan clínicamente por el síndrome malformativo genital externo, que denota la existencia de una alteración en la morfología de los genitales externos; incluye además y de modo importante, diversas manifestaciones de la esfera psíquica, que a menudo acompañan a estas anomalías. El dismorfismo puede ser peneano, escrotal o combinado. Las malformaciones internas renales, ureterales, vesicales y uretrales, se manifiestan clínicamente de muy diversas formas y conforman varios síndromes clínicos a través de los cuales debemos sospechar su existencia, ellos son los síndromes: urinario infeccioso, urinario obstructivo bajo, tumoral abdominal y, con menor frecuencia, los síndromes doloroso abdominal, hipertensivo, el de insuficiencia renal crónica y el de incontinencia urinaria.

Debe destacarse, que en la actualidad, es cada vez más frecuente la detección subclínica de estas malformaciones al describirse prenatalmente, mediante el examen por ultrasonografía realizado durante el embarazo, o fortuitamente por un estudio ultrasonográfico realizado por otra causa ajena al aparato urinario, lo que determina que podamos hacer un diagnóstico verdaderamente precoz de estas anomalías, y por supuesto, un tratamiento con resultados más satisfactorios.

A continuación, se considerarán las principales malformaciones urogenitales según el ordenamiento siguiente:

- Malformaciones del tracto urinario superior.
- Malformaciones del tracto urinario inferior.
- Malformaciones de genitales externos, masculinas.

MALFORMACIONES DEL TRACTO URINARIO SUPERIOR

Agenesia renal

Es la ausencia congénita de un riñón; se presenta en 1/1 000 nacidos vivos aproximadamente, y se asocia con mayor frecuencia a diversas anomalías extrarrenales. El uréter falta en su totalidad, casi siempre, aunque en ocasiones, puede estar representado por un conducto ciego. El riñón contralateral sufre una hipertrofia compensadora y su uréter presenta un calibre mayor.

La agenesia renal no da síntomas y es un hallazgo del examen ultrasonográfico prenatal o posnatal o del examen radiológico. La agenesia bilateral es incompatible con la vida.

Hipoplasia renal

La hipoplasia renal simple es una anomalía generalmente unilateral, caracterizada por la disminución congénita del tamaño del riñón, el que está constituido por un número menor de renículos, los cuales tienen una estructura parenquimatosa normal y, por tanto, funcionalmente también es normal. La arteria renal es proporcional en calibre al parénquima. En ocasiones, hay displasia asociada, en cuyo caso recibe el nombre de hipodisplasia. Dentro de las hipoplasias bilaterales se ha descrito la oligomeganefronia, la cual está dada por riñones muy pequeños con solo 20 % de nefronas, en el que los glomérulos están hipertrofiados al doble de su tamaño normal y con túbulos de una longitud 4 veces mayor (Fig. 142.1).

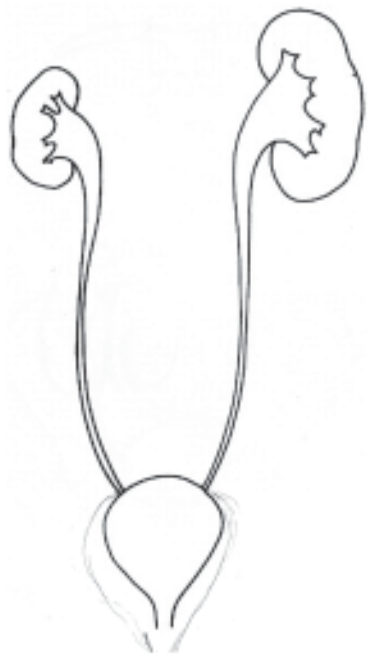


Fig. 142.1. Hipoplasia renal.

El riñón hipoplásico simple unilateral no debe dar síntomas. Si hay compromiso vascular asociado a una arteria de menor calibre, puede producir hipertensión arterial. Si se acompaña de tejido displásico, suele infectarse, sobre todo, si se asocia a una displasia de la unión ureterotrigonal, en cuyo caso puede haber reflujo vesicoureteral. Si es bilateral, lo que es infrecuente, se manifiesta desde la infancia por prematuridad, pobre crecimiento e insuficiencia renal.

En la forma unilateral simple no complicada, que es más frecuente, el diagnóstico puede ser fortuito o por ultrasonografía, en la que se ve un riñón disminuido de tamaño con un contralateral aumentado. La gammagrafía renal estática o DMSA ofrecerá una captación del radiofármaco proporcional a la cantidad de parénquima existente; en el urograma excretor, se observa el riñón más pequeño con un número menor de cálices, pero de configuración normal. El riñón contralateral presenta una hipertrofia compensadora.

En la forma complicada con infección, trastornos vasculares o reflujo, a menudo es difícil distinguir la verdadera hipoplasia de la displasia o de las atrofias pielonefrítica o isquémica. En las formas bilaterales como la oligomeganefronia, la biopsia renal se hace necesaria para el diagnóstico.

La hipoplasia unilateral simple no complicada no requiere tratamiento. Si hay compromiso vascular con hipertensión arterial puede valorarse la nefrectomía, al igual que en los casos con infección no controlada. En las formas bilaterales con insuficiencia renal crónica puede llegar a ser necesario el tratamiento sustitutivo (diálisis-trasplante).

Enfermedad renal poliquística

Esta entidad se caracteriza por el desarrollo difuso de quistes en el espesor del parénquima renal, el cual progresivamente se va comprimiendo, lo que determina isquemia y ulterior atrofia; esta afección es bilateral en casi todos los casos. Se ha descrito una forma autosómica recesiva denominada variedad infantil, con una prevalencia de 1/40 000 nacidos vivos y otra autosómica dominante, denominada variedad adulto, más frecuente, que se presenta en 1 /500 a 1 000 nacidos vivos, con una marcada tendencia hereditaria, que se hace evidente en casi el 60 % de los casos. En la forma adulta, se ha aislado el gen PKD-1 en el cromosoma 16 en más del 85 % de los casos, y en la variedad infantil se señalan anormalidades en el brazo corto del cromosoma 6. Actualmente, se prefiere usar la terminología de forma autosómica dominante y no variedad adulto y forma autosómica recesiva y no variedad infantil, pues se han descrito casos de la primera en la infancia y de la segunda en adultos jóvenes.

En la forma autosómica recesiva (infantil) el riñón está constituido por una gran masa de pequeños quistes corticales de tamaño más uniforme que en la variedad autosómica dominante, presentando al corte una estructura similar a un panal de abejas, con un escaso parénquima renal. En contraste con el tipo adulto esta variedad tiene tendencia a una disminución en el tamaño del riñón por fibrosis progresiva; se asocia a lesión hepática consistente en hiperplasia de los conductos biliares, fibrosis portal y/o hipoplasia pulmonar.

Prenatalmente, en el estudio ultrasonográfico, el hallazgo de oligohidramnios con grandes riñones hiperecogénicos hace pensar en esta entidad. En la etapa neonatal, la variedad autosómica recesiva puede manifestarse por un síndrome tumoral abdominal, dado por nefromegalia bilateral y hepatomegalia, además de un distrés respiratorio por hipoplasia pulmonar. Las manifestaciones de insuficiencia renal progresiva se presentan en todos estos casos, así como la hipertensión portal por disfunción hepática. El hallazgo en la ultrasonografía de grandes riñones hiperecogénicos con pequeñas zonas ecolúcidas asociado al cuadro clínico descrito, hacen el diagnóstico. Aproximadamente el 50 % de los neonatos diagnosticados como portadores de esta variedad mueren en los primeros días de nacidos; los niños que logren sobrepasar el período, deben ser estrechamente seguidos, teniendo en cuenta el inexorable deterioro de la función renal.

En el tratamiento de esta variedad son de suma importancia las medidas antiinfecciosas, antihipertensivas y de soporte hidromineral, tendientes a evitar que se agrave la insuficiencia renal existente. El tratamiento sustitutivo (diálisis-trasplante) puede ser una opción que se

debe tener en cuenta si el niño llega a la edad que lo permita. Las alteraciones en las pruebas funcionales hepáticas junto con la fiebre, deben ser prontamente evaluadas por la posibilidad de una colangitis bacteriana, que sería una grave complicación.

La variedad autosómica dominante (adulto) presenta quistes que parten de cualquier sector de la nefrona y del sistema colector; pueden medir desde pocos milímetros hasta varios centímetros, y determinan una nefromegalia que puede llegar a tener 20 a 30 cm de largo, asociándose a veces a infección y con menor frecuencia a litiasis; se acompaña también de quistes en hígado, páncreas, ovarios y, ocasionalmente, aneurismas cerebrales. Clínicamente, la forma autosómica dominante se manifiesta entre la tercera y quinta década de la vida, aunque puede presentarse en la infancia e incluso detectarse ultrasonográficamente en el estudio prenatal. El cuadro clínico, se caracteriza por una nefromegalia bilateral palpable, de superficie polilobulada que a veces es asimétrica en sus dimensiones simulando ser unilateral; puede acompañarse de infección urinaria recurrente y hematuria microscópica, que en ocasiones, se hace macroscópica por traumas a menudo pocos intensos. La hipertensión arterial está presente en casi el 75 % de los casos; en general es poco severa; las manifestaciones de insuficiencia renal se irán instalando muy lentamente y, por lo común, se toleran bien durante gran parte de la enfermedad.

El diagnóstico se hace por los antecedentes familiares de la enfermedad y el cuadro clínico descrito. La ultrasonografía muestra la imagen de unos riñones grandes con zonas ecolúcidas de diversos tamaños correspondientes a los quistes. El urograma excretor mostrará unos cálices alongados en sentido longitudinal y comprimidos en el transversal, dando la imagen comparable a "patas de arañas" (Fig.142.2). Este estudio se hace a menudo difícil por la insuficiencia renal, que impide la adecuada eliminación del contraste. La gammagrafía con DTPA o MAG-3 pondrá en evidencia el deterioro de la función renal. Solo en casos excepcionales será necesaria la realización de una TAC contrastada.

Terapéuticamente. se evitarán o tratarán las infecciones urinarias, así como los episodios de deshidratación que descompensan la insuficiencia renal crónica y la hipertensión arterial si está presente. Se evitará la exposición a traumatismos abdominales. Si se produce infección de los quistes renales, el tratamiento será sobre la base de antibióticos, excepcionalmente, habrá que drenar algún quiste infectado.



Fig. 142.2. Enfermedad renal poliquística.

Displasia renal multiquística

Se caracteriza por un riñón constituido solo por quistes sin parénquima o con muy escasa cantidad de este; la pelvis renal, por lo general, está ausente, al igual que los cálices, y el uréter casi siempre es atrésico (Fig.142.3). La función renal está abolida o es prácticamente inexistente. Esta afección es la displasia quística más frecuente del niño y junto con la hidronefrosis congénita constituyen las 2 causas más comunes de nefromegalia palpable en el recién nacido. Solo por excepción, el diagnóstico se hará en la vida adulta. La prevalencia de esta entidad es de aproximadamente 1/4 000 nacidos vivos; la afección es frecuentemente unilateral predominando del lado izquierdo, existiendo un ligero predominio en el sexo masculino. Se asocia casi en 20 % a un megauréter obstructivo contralateral; la bilateralidad es incompatible con la vida.

Por lo común, el diagnóstico de riñón multiquístico se hace por ecografía prenatal; puede confundirse con la hidronefrosis con pelvis intrarrenal. Puede detectarse con menor frecuencia después del nacimiento, con carácter fortuito, en ocasión de un estudio ultrasonográfico o radiológico practicado por otra causa. Ocasionalmente, el riñón multiquístico puede diagnosticarse a partir de la palpación de una nefromegalia en un recién nacido. La

gammagrafía dinámica DTPA o MAG-3 pondrá en evidencia la ausencia funcional del riñón afecto y la posible existencia de procesos obstructivos en el riñón contralateral. La presencia de infección o de hipertensión debe relacionarse con la afectación del otro riñón. En algunos casos la TAC puede hacerse necesaria.

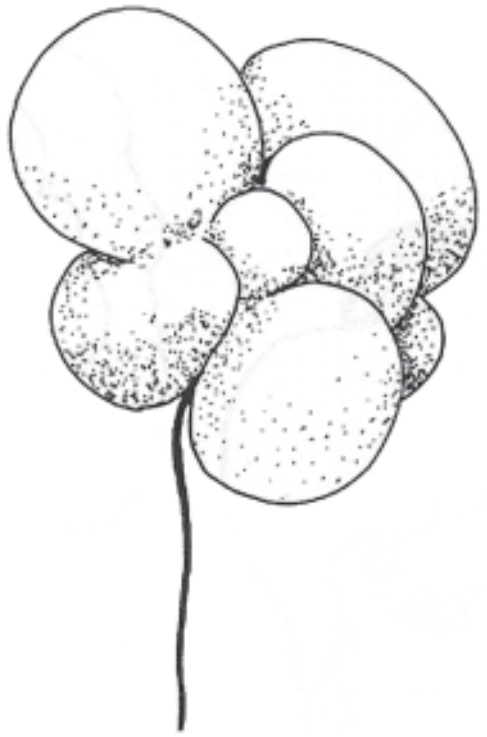


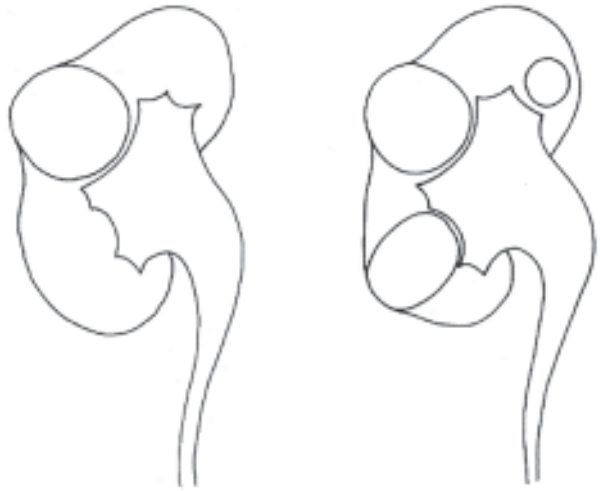
Fig. 142.3. Riñón multiquístico.

Históricamente el riñón multiquístico se ha tratado mediante nefrectomía previendo una posible degeneración maligna, sin embargo, recientes estudios longitudinales han demostrado que más de la mitad de los casos involucionan, disminuyendo su tamaño, reportándose la desaparición de algunos en la segunda década de la vida; no obstante en nuestro medio es mayoritario el criterio de hacer nefrectomía. Si se hace tratamiento conservador debe realizarse control ultrasonográfico cada 3 meses durante el primer año de vida y cada 6 meses hasta los 5 años, después se practicará anualmente para detectar involución o su posible transformación neoplásica. En caso de obstrucción contralateral se procederá a su reparación.

Quiste renal simple

Los quistes renales se ven con frecuencia en el adulto y en los niños después de los 5 años; pueden ser únicos o múltiples y a veces multiloculados, no teniendo comunicación con las vías urinarias. El quiste está revestido por una capa epitelial de células planas; no muestra predominio por ningún sexo. Generalmente son asintomáticos, en caso de quiste de polo inferior de gran tamaño puede presentarse como una masa abdominal palpable con contacto lumbar, redondeada y lisa; excepcionalmente se manifiesta por dolor y hematuria después de un traumatismo (Fig.142.4).

El diagnóstico se hará por ecografía renal ante una tumoración esférica bien delimitada y con ausencia de ecos internos; la gammagrafía renal morfológica Tc DMSA mostrará la zona hipocaptante. Si el diagnóstico está dudoso se indicará urografía excretora y TAC.



A B

Fig. 142.4. Quiste renal. A. Simple. B. Múltiple.

La conducta será expectante en la mayoría de los casos; el tratamiento se aplicará en los quistes grandes y sintomáticos, existiendo variantes desde la punción e inyección de alguna sustancia esclerosante hasta su exéresis por cirugía laparoscópica o cirugía abierta.

Ectopia renal

La ectopia renal simple se considera una anomalía del ascenso del riñón, que no llega a su localización normal en la fosa renal. Se debe diferenciar de la ptosis renal en la cual el riñón está en su lugar normal en decúbito, pero se desplaza hacia abajo en la posición de pie. La ectopia se presenta en 1/900 personas; no hay diferencia significativa entre los sexos, predominando ligeramente en el lado izquierdo; la bilateralidad es rara. Se clasifica en: pélvica, sacroilíaca y torácica (muy rara). El riñón suele ser más pequeño, presentando lobulaciones fetales; la pelvis renal está en posición anterior y el uréter es corto. La ectopia puede asociarse a la agenesia renal contralateral, así como a anomalías genitales.

La ectopia renal cruzada se denomina al riñón, que se localiza en el lado contralateral, pero el uréter cruza

la línea media y desemboca en el hemitrígono correspondiente, es más común en el varón y del lado izquierdo; está en el 90 % de los casos fusionada al riñón opuesto. La mayor parte de los pacientes con ectopia renal son asintomáticos, se diagnostica, a veces, por una ultrasonografía fortuita o por la palpación de una masa abdominal, fija, no desplazable, lo que la diferencia de la ptosis renal. La ecografía renal mostrará su localización, la gammagrafía Tc DMSA confirmará el diagnóstico. El urograma excretor brindará la situación del riñón y la cortedad del uréter, lo que lo diferencia de la ptosis renal donde este se ve largo y flexuoso. El tratamiento dependerá de las complicaciones que pueden ser la infección urinaria, la litiasis renoureteral y la hidronefrosis.

Fusión renal: riñón en herradura

El riñón en herradura es una forma de fusión en la que ambos riñones se unen por el polo inferior mediante un istmo que puede ser voluminoso y vascularizado o escaso y fibroso. Se acompaña de malrotación de la pelvis y los cálices, los cuales están girados hacia adentro, los uréteres van de fuera a dentro cruzando por delante del istmo, lo que pudiera determinar cierto grado de compresión y obstrucción de ellos. Tiene una predisposición genética; se presenta en 1/500 personas; es más frecuente en el sexo masculino.

Casi siempre es asintomático, pero a veces puede dar manifestaciones de infección o de obstrucción. El examen físico, por lo común, es negativo, aunque en el niño pequeño puede existir una masa abdominal palpable, relacionada con un grueso istmo.

La ultrasonografía renal va a hacer el diagnóstico; la gammagrafía Tc DMSA nos dará las características del riñón y del istmo y la urografía excretora confirmará la posición de los riñones, así como de los uréteres.

El tratamiento quirúrgico consiste en la resección del istmo y la remoción de otros factores obstructivos. Las complicaciones son: hidronefrosis, infección urinaria y litiasis por mal vaciado de la pelvis renal. De no haber complicaciones, no requiere tratamiento.

Otros tipos de fusión son las asociadas a ectopias renales como:

- Riñón en L: cuando se une el polo inferior de un riñón con el polo superior del contralateral.
- Riñón en rosca o en disco: cuando se unen en ambos polos.
- Riñón en torta: cuando constituyen una masa parenquimatosa única.

Hidronefrosis congénita

La hidronefrosis congénita es la dilatación de la pelvis y los cálices por la orina retenida como resultado de un trastorno urodinámico preexistente al nacimiento, lo que puede determinar aumento inicial de la presión intracavitaria e isquemia del parénquima con alteración variable de la función renal. Debe diferenciarse de la pielectasia simple, que es la dilatación de la pelvis sin alteración parenquimatosa renal y de la megacaliosis, que es la dilatación calicial no obstructiva sin pielectasia.

La hidronefrosis congénita puede ser bilateral, pero se ve con más frecuencia del lado izquierdo; afecta predominantemente al sexo masculino; antes de la era ultrasonográfica era la causa más común de nefromegalia palpable en el niño y, a la vez, la tumoración abdominal palpable más frecuente, lo que no sucede en el momento actual, gracias al estudio ultrasonográfico prenatal, que se realiza rutinariamente. La hidronefrosis congénita constituye el hallazgo más frecuente en la ecografía de la mujer gestante (1/1 000 aproximadamente).

CAUSA

La hidronefrosis congénita puede ser obstructiva orgánica, de causa intrínseca, como la producida por la estenosis del ostium pieloureteral, por hipoplasia del uréter yuxtapiélico o por existencia de repliegues valvulares mucosos, y de causa extrínseca, por compresión de vasos anómalos o bridas; puede ser obstructiva funcional por alteración en la disposición de las fibras musculares del uréter y no obstructiva, como ocurre en la hidronefrosis transitoria del lactante (la más frecuente).

PATOGENIA DE LA LESIÓN RENAL

La dilatación progresiva de las cavidades pielocaliciales y, fundamentalmente, la liberación de sustancias vasoactivas (angiotensina II, tromboxano A2 y hormona antidiurética), determinan isquemia y ulterior atrofia del parénquima renal, el cual se va laminando hasta quedar convertido en varios bolsones de paredes delgadas llenos de orina; la alteración funcional estará en proporción al deterioro del parénquima renal. Si se sobreañade una infección (hidronefrosis infectada), el proceso de destrucción parenquimatosa renal se acelerará y la afectación funcional será mucho mayor. Cuando la disposición anatómica de la pelvis es extrarrenal, su dilatación amortigua el daño sobre el parénquima; por el contrario, en casos de pelvis intrarrenal, la dilatación de los cálices es mayor, lo que determina un rápido e intenso deterioro del tejido y de la función renal.

PATOLOGÍA

En los casos marcados, el riñón hidronefrótico obstructivo se caracteriza por bolsones llenos de orina que puede o no estar infectada, rodeados de parénquima, que en ocasiones, no pasa de pocos milímetros de espesor

por el grado de atrofia tan intenso. La pelvis, cuando es extrarrenal puede llegar a ser enorme rebasando a veces la línea media. El ostium pieloureteral, en casos de estenosis, tiene un aspecto nacarado y puntiforme; no permite el paso de un catéter ureteral No. 4F (obstrucción parcial). El uréter por debajo del obstáculo es normal. En el momento actual, el diagnóstico perinatal ultrasonográfico evita que el riñón llegue a tal grado de deterioro si se trata quirúrgicamente en el momento oportuno.

En caso de tratarse de una hidronefrosis no obstrucitva, el cuadro patológico es diferente, según sea hidronefrosis transitoria o una atonía por displasia muscular de la pelvis. En el primer caso, las cavidades pielocaliciales se dilatan, debido al gran volumen urinario que maneja el feto, el neonato y el lactante en relación con la insuficiencia renal fisiológica, caracterizada por un flujo plasmático renal disminuido y una reabsorción deficiente por inmadurez tubular, a lo cual se añade cierto grado de falta de desarrollo de la musculatura pielocalicial, que es más marcada del lado izquierdo. Estas alteraciones constituyen la denominada fisiología de tránsito, que tiende a normalizarse en la medida en que el lactante se aproxima al año de edad.

En la atonía por displasia muscular de la pelvis renal, esta se dilata por una alteración congénita de las fibras musculares, que son escasas y distróficas, separadas por tejido colágeno, todo lo cual impide una peristalsis normal; en estos casos, la afectación de los cálices y del parénquima renal suele ser ligera o moderada.

CUADRO CLÍNICO

En la mayoría de las veces, la hidronefrosis congénita es asintomática durante un largo período, pudiendo descubrirse fortuitamente por una ultrasonografía abdominal realizada por otra causa o ser detectada prenatalmente por una ultrasonografía hecha durante el embarazo, lo cual ocurre cada vez con mayor frecuencia.

Cuando da síntomas, lo más común es que se evidencie por manifestaciones de infección urinaria, por hematuria ligera en relación con un traumatismo abdominal poco intenso, o por molestias dolorosas, que pueden ser epigástricas o abdominales difusas en el niño pequeño. Cada vez es menos frecuente la palpación de una nefromegalia hidronefrótica congénita. El examen físico es casi siempre negativo cuando el diagnóstico se hace de modo fortuito por ultrasonografía; en otros casos, puede haber dolor en las zonas costomusculares y ureteral superior, las orinas pueden ser turbias o hemáticas y, en casos avanzados, puede palparse una tumoración con contacto lumbar, de superficie lisa, renitente y mate a la percusión. La hipertensión arterial es infrecuente.

DIAGNÓSTICO

Puede hacerse prenatalmente, al ser detectada por el estudio ultrasonográfico rutinario durante el embarazo o en el período posnatal, descubrirla por otra causa o por dar las manifestaciones antes descritas. El ecograma renal demostrará la hidronefrosis al poner de manifiesto una pelvis dilatada y bolsones caliciales con un parénquima renal que puede estar afinado. Cuando es unilateral tiene gran valor el detectar una hipertrofia compensadora en el riñón contralateral.

La gammagrafía renal con DTPA o con MAG3, por lo general, muestra una deficiencia variable en la incorporación del radiofármaco, con retardo en el tránsito y en la excreción, en dependencia de la magnitud del fenómeno obstructivo. Si se trata de una hidronefrosis transitoria del lactante, las alteraciones en la incorporación, tránsito y excreción, tienden a normalizarse en estudios evolutivos, a la inversa de la obstructiva en la cual la deficiencia funcional se incrementará. En los casos de atonía pélvica por displasia muscular, el defecto de incorporación es menor o muy ligero, con un retardo variable en la excreción que cesa con la inyección de furosemida.

En el urograma excretor, en la vista simple, se visualizará un agrandamiento de la sombra renal y el rechazamiento de las asas intestinales, cuando la nefromegalia es muy marcada; en las vistas contrastadas, se hará evidente un retardo en la eliminación de la sustancia iodada, así como la dilatación de los cálices y de la pelvis, por lo que a menudo tendrá un contorno inferior redondeado; se visualiza mal el uréter.

Cuando el compromiso es extrínseco puede verse un trazo rectilíneo oblicuo o transversal, correspondiente a un vaso anómalo o a una brida congénita. La pielografía percutánea puede ser necesaria ocasionalmente. La ureteropielografía retrógrada es de uso excepcional en el niño. La cistoureterografía miccional se realizará para descartar un reflujo coexistente con la hidronefrosis congénita.

La ultrasonografía Doppler ha adicionado una nueva dimensión en el estudio de las obstrucciones pieloureterales mediante la medida de la resistencia vascular intrarrenal que debe estar elevada (>0,70) por efecto de la vasoconstricción que ocurre en el riñón obstruido.

EVOLUCIÓN, PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

En general y debido al diagnóstico precoz que hoy día se hace, el pronóstico de la hidronefrosis congénita es bueno. En casos de hidronefrosis transitoria del lactante, que en la mayoría de casos es unilateral, el pronóstico es muy favorable evolucionándose con ecografía y gammagrafía dinámicas seriadas, las que evidenciarán la regresión progresiva de las alteraciones.

Cuando se demuestre que la causa es obstructiva, la pieloureteroplastia oportuna da muy buenos resultados, de no ser así el riñón irá al deterioro con la alteración funcional consiguiente, que en casos bilaterales puede llevar a una insuficiencia renal grave. La infección sobreañadida ensombrecerá el pronóstico.

TRATAMIENTO

Las dilataciones pielocaliciales detectadas ultrasonográficamente en los períodos prenatal y posnatal inmediato deben ser evaluadas con severa cautela cuando la gammagrafía funcional con DTPA o MAG-3 informa de un buen funcionamiento parenquimatoso, pues factores transitorios relacionados con la fisiología del feto, el neonato y el lactante, pueden inducir a una conducta quirúrgica innecesaria y a veces iatrógena. Por tanto, cuando se sospecha una hidronefrosis transitoria en un lactante, la conducta será el seguimiento con ecografía renal mensual y gammagrafía DTPA o MAG-3 (siempre con el mismo radiofármaco), cada 3 ó 6 meses según la magnitud de la dilatación, instalando una quimioprofilaxis; si la causa es funcional transitoria, tanto la ecografía como la gammagrafía funcional irán mejorando hasta normalizarse.

En caso de deterioro funcional progresivo, se concluirá que la hidronefrosis es de causa obstructiva, indicándose tratamiento quirúrgico. La pieloureteroplastia por la técnica de Anderson-Haynes ofrece buenos resultados. En casos muy marcados o complicados puede ser necesaria una nefrostomía temporal previa.

Duplicidad ureteral

La duplicidad ureteral es la anomalía congénita más frecuente del uréter después del reflujo vesicoureteral; puede ser incompleta o completa hasta su desembocadura, unilateral o bilateral, afectando a ambos lados aproximadamente por igual; predomina en la hembra en proporción de 2 a 1. Existe una tendencia familiar genéticamente determinada por un rasgo autosómico dominante.

La duplicidad incompleta también llamada uréter bífido o en "Y" es más común que la completa; se presenta en 1/125 personas; la mayoría de las veces es un hallazgo incidental que no causa manifestaciones clínicas.

La duplicidad completa se observa en 1/500 niños; los uréteres desembocan de forma independiente en la vejiga: el correspondiente al segmento superior lo hace en posición más caudal y media, y el segmento inferior, más cefálico y lateral. El uréter del segmento superior puede asociarse a fenómenos obstructivos como el ureterocele y la estenosis distal, así como a una desembocadura ectópica extravesical. El uréter del segmento inferior se asocia, a menudo, al reflujo vesicoureteral (Figs. 142.5 y 142.6).

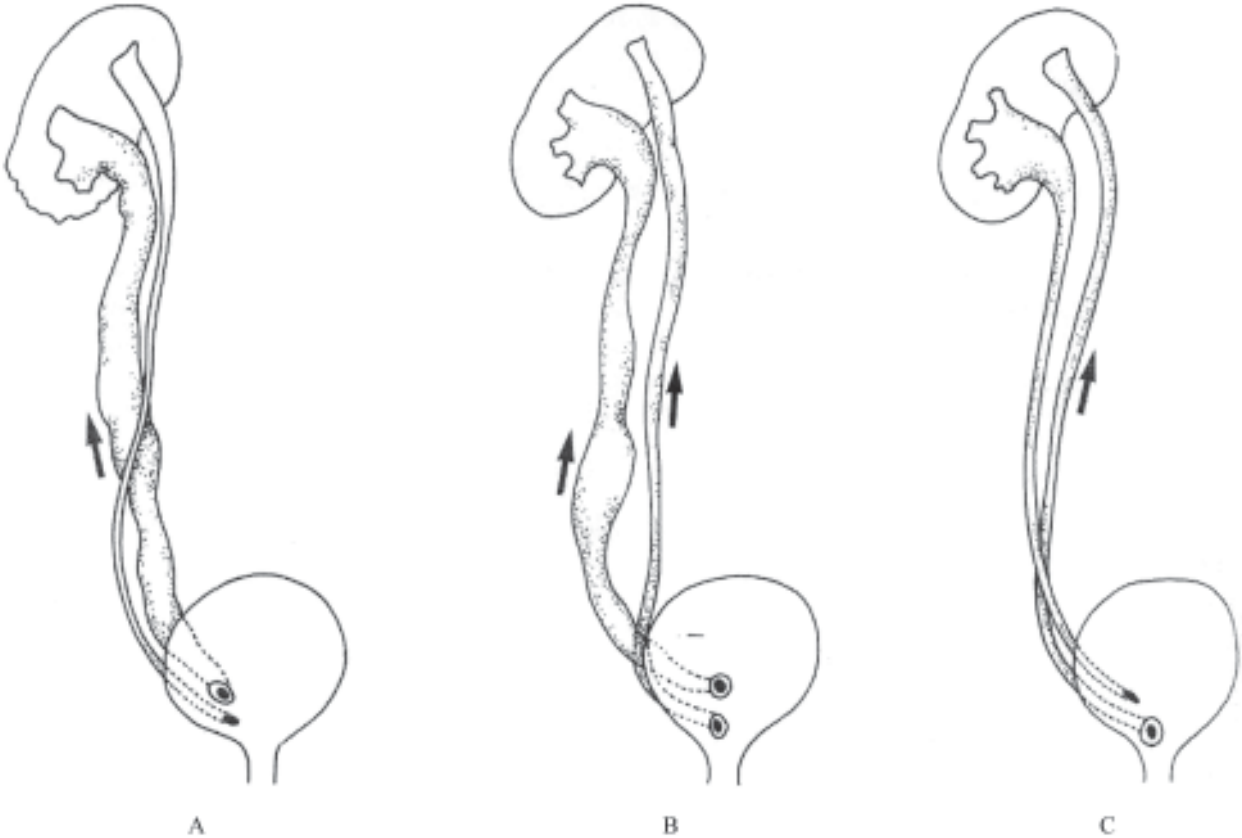


Fig. 142.5. A. Duplicidad pieloureteral con reflujo al segmento inferior del riñón. B. Duplicidad pieloureteral con reflujo a los 2 segmentos renales, superior e inferior. C. Duplicidad pielouveteral con reflujo al segmento superior por meato ureteral cetópico (raro).



Fig. 142.6. Duplicidad pieloureteral con desembocadura ureteral ectópica extravesical.

El diagnóstico se hace valorando las manifestaciones clínicas de infección, obstrucción o de incontinencia urinaria, que pueden estar presentes; la ecografía renal es la que podrá poner en evidencia la duplicidad, lo que se apreciará con más detalles en el urograma excretor, que mostrará un grupo calicial superior, a menudo hipoplásico y a veces hidronefrótico, y un grupo calicial inferior basculado hacia abajo y afuera.

La cistouretrografía miccional pondrá en evidencia si existe reflujo al sistema inferior, dando una imagen de "flor mustia". La gammagrafía renal Tc DMSA mostrará la hipocaptación del sistema superior cuando esté obstruido o del sistema inferior si hay reflujo vesicoureteral e infección.

El tratamiento, si no hay lesiones asociadas, es expectante. Si existe obstrucción, reflujo o desembocadura ectópica se tratarán de acuerdo con su naturaleza y magnitud; la nefrectomía polar superior con ureterectomía parcial es el proceder más utilizado, entre otros.

Ureterocele

El ureterocele es la dilatación quística del uréter submucoso, generalmente por obstrucción del meato ureteral, que se puede presentar en un uréter simple o doble; su prevalencia es de 1/500 personas predominando en el adulto la forma simple y en el niño el ectópico de gran tamaño. Este ureterocele ectópico asienta en un meato ureteral situado más cerca del cuello vesical.

El paciente con ureterocele puede estar asintomático o presentar síntomas y signos de obstrucción o de infección urinaria. La ultrasonografía evidenciará el ureterocele y la dilatación retrógrada. La urografía excretora mostrará la falta de lleno en la vejiga rodeada de un halo periférico radiotransparente en forma de "cabeza de cobra" en el adulto y en el niño podrá llegar a ocupar gran parte de la vejiga y pondrá en evidencia la repercusión sobre el tracto urinario superior. La gammagrafía renal dinámica mostrará una curva obstructiva, así como una deficiencia en la función renal del segmento superior. El tratamiento será endoscópico o a cielo abierto e irá desde el destechamiento del ureterocele hasta la nefrectomía polar superior con ureterectomía parcial según el caso.

Uréter ectópico extravesical

Se denomina uréter ectópico extravesical a aquel que desemboca fuera de la vejiga. Es más frecuente en las hembras y se asocia casi siempre a una duplicidad ureteral completa; el uréter del segmento superior displásico es el que desemboca ectópico haciéndolo con mayor frecuencia, en el introito vaginal, en la vagina o en la uretra; en el varón es excepcional; puede desembocar en vesícula seminal y en uretra posterior. La obstrucción ureteral puede acompañar a la desembocadura ectópica.

Clínicamente, se sospecha en las niñas que consultan por incontinencia urinaria en forma de escurrimiento, que coincide con micciones normales, lo que se puede constatar en el examen físico con el hallazgo del meato ureteral ectópico en el introito frecuentemente, lo cual se facilita con el uso de algún colorante en la orina. La ecografía renal y el urograma excretor permitirán diagnosticar una duplicidad con gran deterioro del segmento superior, lo que se confirmará con la gammagrafía renal Tc DMSA. La cistoscopia confirmará que del lado de la duplicidad solo hay un meato y la colposcopia puede localizar una desembocadura en la vagina. El tratamiento consiste casi siempre en nefrectomía del polo superior displásico con ureterectomía parcial distal.

Megauréter obstructivo primario

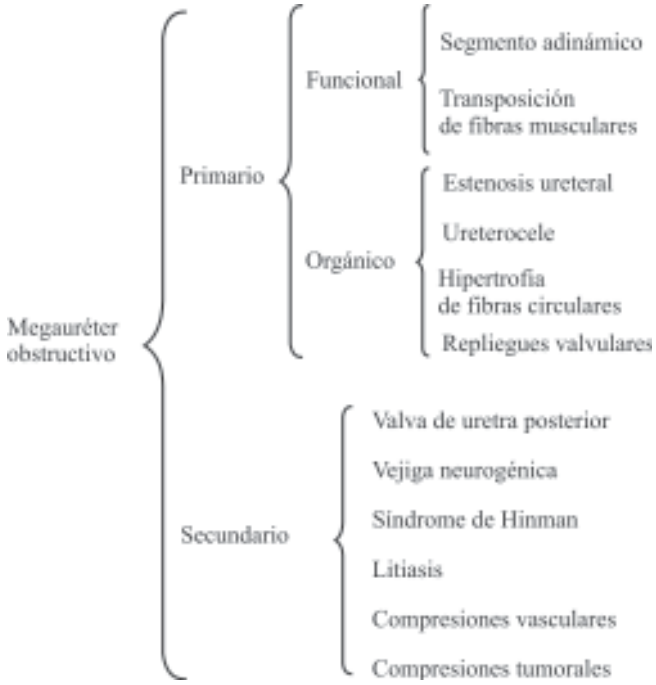
El término megauréter significa uréter aumentado de calibre, sin implicaciones causales, es claro que en la práctica clínica se refiere a uréteres dilatados imagenológicamente de manera ostensible.

El megauréter casi siempre es debido a reflujo o a obstrucción, aunque puede verse también en algunas atonías posinfecciosas o posobstructivas y en poliurias importantes como la diabetes insípida.

El megauréter obstructivo primario (MOP) es debido a una alteración congénita intrínseca del uréter distal, que puede ser orgánico como los producidos por estenosis distal, hipertrofia de fibras musculares circulares y repliegues valvulares, o funcional, como los producidos por la existencia de un segmento adinámico o aperistáltico yuxtavesical de 0,5 a 4 cm de longitud, el que sin estar obstruido mecánicamente se comporta como tal, por la presencia de fibras musculares displásicas con abundante tejido colágeno, que no permiten la conducción de la onda peristáltica; ocasionalmente, una mala posición de las fibras musculares puede provocar un trastorno similar.

En cualquier caso, el uréter se va a dilatar por encima del obstáculo, en dependencia de su naturaleza y magnitud; es un factor predominante para la infección urinaria y un peligro potencial para la función renal.

CAUSA



CUADRO CLÍNICO

El MOP es más frecuente en los varones, y aunque puede ser bilateral se ve más a menudo del lado izquierdo. Los niños afectados de esta entidad suelen ser traídos a la consulta por un cuadro de infección urinaria, sin embargo, es cada vez más común el hallazgo de la dilatación ureteral mediante una ultrasonografía prenatal o posnatal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de MOP se basa en la detección de la dilatación ureteral por una ecografía renal o por un urograma excretor con una cistografía miccional, que no muestra reflujo con vejiga y uretra normales.

En el megauréter obstructivo primario funcional la dilatación suele estar más localizada al tercio inferior pudiendo existir escasa dilatación de pelvis y cálices con ligera repercusión funcional, como se demuestra en estudios gammagráficos y en el urograma excretor, donde además, se ve terminar el uréter en una porción más estrecha, de calibre normal, que es el segmento adinámico. En el megauréter obstructivo primario orgánico la dilatación suele ser mayor y la repercusión funcional es más severa terminando el uréter de forma redondeada.

El megauréter obstructivo primario debe distinguirse del megauréter obstructivo secundario, el cual es producido por causas extrínsecas al uréter, como se ve en la repercusión alta de diversos procesos como valva de uretra posterior, vejiga neurogénica, ureterocele, síndrome de Hinman, litiasis, compresiones vasculares y tumorales (Fig. 142.7).

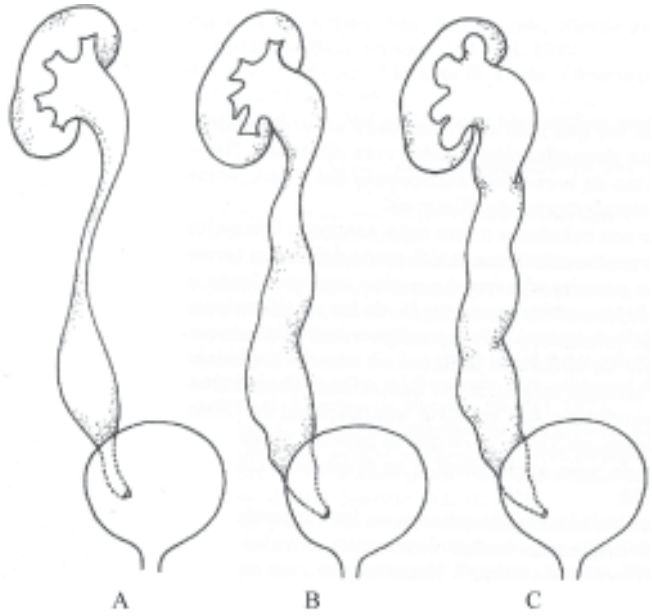


Fig. 142.7. Megauréter obstructivo.

TRATAMIENTO

El MOP funcional si no hay infección y si la repercusión sobre la infección renal es ligera como sucede en la mayoría de los casos, puede manejarse conservadoramente en espera de una regresión adinámica, estableciéndose una quimioprofilaxis, al menos durante el primer año de vida e indicándose ecografías, gammagrafías y urocultivos periódicos.

El megauréter obstructivo orgánico debe ser tratado quirúrgicamente mediante resección del segmento obstructivo y reimplantación del uréter en la vejiga pudiendo ser necesario a veces, un afinamiento del conducto.

Reflujo vesico-ureteral

El reflujo vesico-ureteral consiste en el retorno patológico de la orina vesical hacia el uréter y las cavidades pielocaliciales, lo que se produce comúnmente durante la micción o en cualquier circunstancia que aumente la presión intravesical, como el toser, reír, etc., constituyendo un factor predisponente para la infección urinaria. El reflujo primario es la anomalía congénita urinaria más frecuente; se presenta en el 1 % de niños asintomáticos, pero en casos con infección urinaria, ocurre entre el 30 y 50 %; en niños con dilatación pielocalicial detectada por ultrasonografía prenatal aparece entre el 10 y el 15 %.

El reflujo se ve mayormente en niños por debajo de 3 años, que consultan por infección urinaria. Afecta por igual a ambos sexos, pero los reflujos de alto grado se ven predominantemente en lactantes varones. Es a menudo bilateral y cuando es unilateral es más frecuente en el lado izquierdo. Los niños de piel negra tienen mucha menor propensión a presentar reflujo (10 a 20/1). Es común su incidencia entre hermanos (25 a 30 %) con modo de transmisión hereditaria no bien definida, pero probablemente de carácter poligénico y multifactorial.

El reflujo vesico-ureteral, cuando se combina con infección, elevada presión vesical o ambas, se asocia a daño renal, el cual en forma aguda se manifiesta como pielonefritis, y en forma crónica, como nefropatía de reflujo.

Historia. El reflujo vesico-ureteral fue ya descrito por *Galeno* y plasmado gráficamente por *Leonardo da Vinci*. En 1877, *Tauffer* tiene el crédito de haber realizado la primera ureteroneocistomía. *Pozzi*, en 1893, reportó el primer caso de reflujo vesico-ureteral en humanos, después de un proceder quirúrgico ginecológico.

Gruber, en 1929, estudió la anatomía de la unión ureterovesical y, en especial, la longitud del uréter intravesical, así como el desarrollo muscular del trígono. *Hutch,* en 1952, estableció la relación entre reflujo y daño renal, y concluyó que el acceso de las bacterias al tracto urinario superior estaba significativamente incrementado por el reflujo retrógrado de orina infectada. *Hutch* trabajó en adultos parapléjicos, pero sus experiencias fueron utilizadas por *Hudson,* el cual reconoció una similar correlación entre reflujo y daño renal crónico en niños. Fue a partir de los trabajos de *Hutch*, que se produjo un gran avance en el tratamiento quirúrgico por diversos urólogos como *Vermooten, Politano, Leadbetter, Paquin, Lich, Coben* y otros.

Los estudios de la doctora *Smellie* con el uso de una conducta conservadora, fundamentalmente sobre la base de quimioprofilaxis antibiótica por tiempo prolongado, propiciaron una más completa comprensión de la historia natural del reflujo, a lo cual han contribuido de modo importante los trabajos de *Stephens* y otros.

MECANISMO VALVULAR DE LA UNIÓN URETEROVESICAL

La porción intravesical del uréter tiene 2 segmentos: el intramural, contenido en el espesor de la pared muscular de la vejiga, y el segmento submucoso, que transcurre a manera de un túnel por debajo de la mucosa vesical; es este segmento submucoso el que es comprimido por la orina contra la pared muscular cuando la vejiga se va llenando, creándose un mecanismo valvular que impide el reflujo. Se ha establecido que la competencia de la válvula vesicoureteral es óptima cuando la relación entre la longitud del túnel submucoso y su diámetro es de 5 a 1 (Fig 142.8).

Algunos autores establecen que aparte del mecanismo valvular pasivo antes descrito, existe un mecanismo activo intrínseco muscular, que produciría estiramiento y oclusión del segmento submucoso.

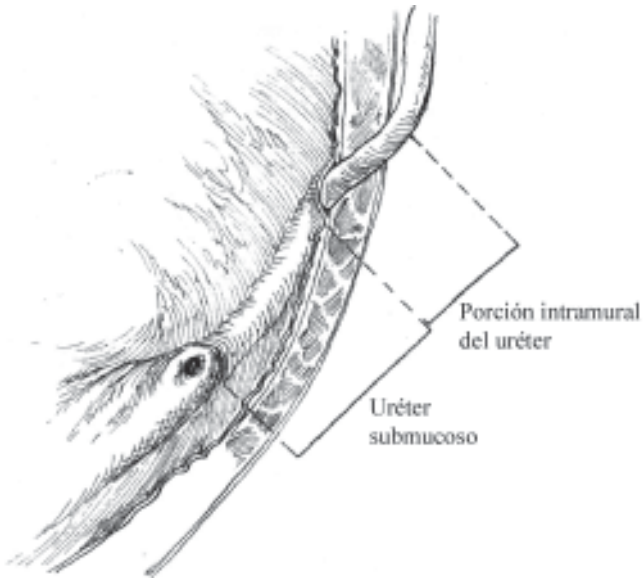


Fig. 142.8. Unión vesico-ureteral normal.

ETIOPATOGENIA

El reflujo es primario cuando su causa es un retardo en la maduración de las fibras musculares longitudinales del segmento submucoso del uréter o un trastorno en su muscularización, lo que puede determinar cortedad del túnel submucoso y cierto desplazamiento latero-externo del meato ureteral. El reflujo primario constituye casi el 80 % de todos los reflujos y tiende a desaparecer con el desarrollo muscular y el crecimiento del segmento submucoso en aproximadamente 2 ó 3 años.

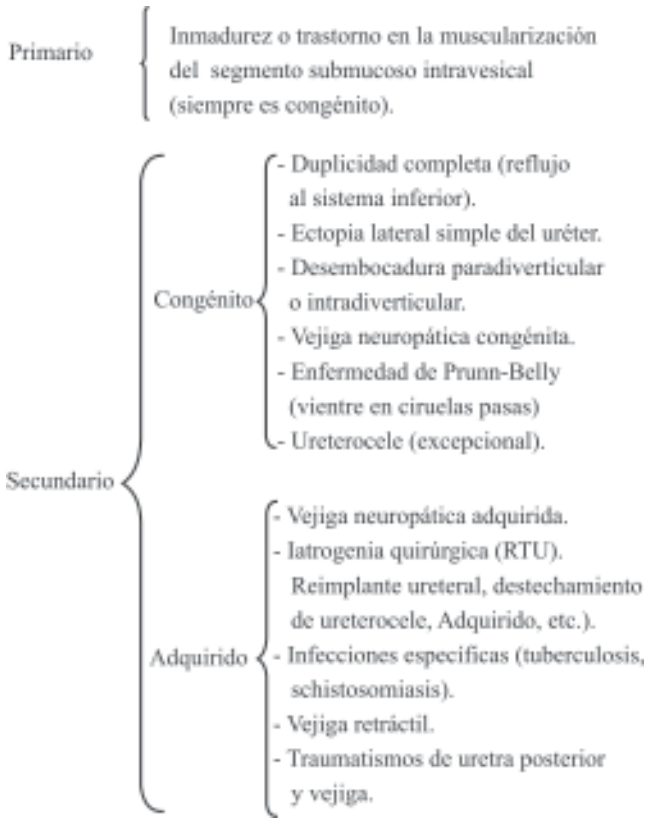
El reflujo es secundario cuando se produce por causas ajenas a la muscularización del segmento submucoso, como es el caso de la duplicidad ureteral completa, donde con más frecuencia vemos el reflujo al uréter del sistema inferior por tener el meato ureteral desplazado hacia fuera y con el túnel submucoso algo más corto, también en la desembocadura intradiverticular o paradiverticular del uréter, en las infecciones específicas (tuberculosis o

bilharziosis), que producen inflamación y fibrosis de la válvula, en la iatrogenia quirúrgica (prostactetomía, cistectomía parcial, etc.), y en casos de vejiga neuropática con alteración neurológica intrínseca del mecanismo valvular, a lo que se añade una hiperpresión intravesical.

Las infecciones urinarias inespecíficas y las obstrucciones infravesicales, difícilmente producirán reflujo si la unión ureterotrigonal está bien constituida; sin embargo, cuando la válvula es limítrofe o fronteriza, es decir, con una estructura muscular algo deficiente, y con una longitud del segmento submucoso más corta, esta puede hacerse incompetente por efecto de una infección o una obstrucción.

Por otra parte, sí es frecuente que un reflujo primario pueda ser perpetuado o agigantado por una obstrucción infravesical o una hiperpresión intravesical.

CAUSA



PATOLOGÍA

La lesión renal más temida en el reflujo es la cicatriz que se produce como consecuencia de la infección; esta lesión se localiza más a menudo en sitios donde ha habido reflujo intra renal, habitualmente localizada en ambos polos, lo que se acompaña de deformidad y retracción de los cálices subyacentes determinando irregularidades en la superficie de la corteza renal, todo lo cual constituye la nefropatía de reflujo adquirida. La nefropatía puede ser congénita si un reflujo intrauterino ha producido alteración de la nefrogénesis (displasia renal) con disminución global del parénquima, dando lugar a un riñón pequeño congénito. Las cavidades pielocaliciales y el uréter, en casos de reflujo de alto grado, se ven dilatados e hipotónicos, a lo cual contribuye la infección crónica, pudiendo llegar a ser el uréter marcadamente tortuoso.

El riñón de los niños menores de un año es particularmente proclive a este tipo de lesión (cicatriz por infección), por ser las papilas renales más vulnerables al reflujo intrarrenal por su falta de desarrollo, a lo que se añade la insuficiencia del sistema inmune y cierto grado de depresión neuromuscular fisiológica de las vías urinarias. En caso de reflujo de alto grado se encontrará un importante residuo vesical posmiccional, motivado por la orina que refluye y que después retorna, lo que predispone a la infección.

CUADRO CLÍNICO

Si no hay infección urinaria complicante, el reflujo puede ser asintomático; si aquella está presente, los síntomas dependerán de la edad del paciente. En niños mayores, puede haber dolor lumbar unilateral o bilateral en el momento de la micción.

El examen físico en casos con reflujo primario, comúnmente es negativo, en casos de reflujo secundario, el examen físico estará en relación con los hallazgos clínicos de la enfermedad causal.

DIAGNÓSTICO

Lo más frecuente es que el reflujo vesicoureteral sea puesto de manifiesto en el estudio de una infección urinaria o ser descubierto en el estudio posnatal de una dilatación prenatalmente detectada por ultrasonografía rutinaria o bien en el curso de un pesquizaje familiar entre hermanos del paciente con reflujo, supuestamente sanos.

El trípode imagenológico en que se apoya el estudio es: ultrasonografía, cistouretrografía miccional y gammagrafía DMSA.

El examen ultrasonográfico del tracto urinario puede evidenciar una dilatación pielocalicial de magnitud variable, con un parénquima que puede estar globalmente afinado (nefropatía de reflujo congénita), o reducido en espesor de modo focal (nefropatía de reflujo adquirida posinfecciosa); es posible también apreciar un aumento de la ecogenicidad del parénquima renal por efecto de las cicatrices. En la mayoría de casos, el uréter no se visualiza; es solo posible identificarlo en reflujos de alto grado. Las características de la vejiga en cuanto a tamaño, contornos y grosor de la pared pueden alertarnos en relación con una vejiga neuropática o con una obstrucción infravesical, que estén complicando el reflujo. En casos de reflujo de alto grado se detectará un importante residuo posmiccional.

Debe hacerse hincapié en que una ultrasonografía urinaria normal no excluye la existencia de un reflujo de bajo grado, que constituye la gran mayoría de los casos.

La cistouretrografía miccional (CUGM) es un estudio por excelencia para hacer el diagnóstico del reflujo vesicoureteral. De haber habido infección debe realizarse el estudio cuando se negativice el urocultivo y preferiblemente bajo quimioprofilaxis antibiótica.

De acuerdo con la Clasificación Internacional el reflujo se divide en los siguientes grados (Fig. 142.9):

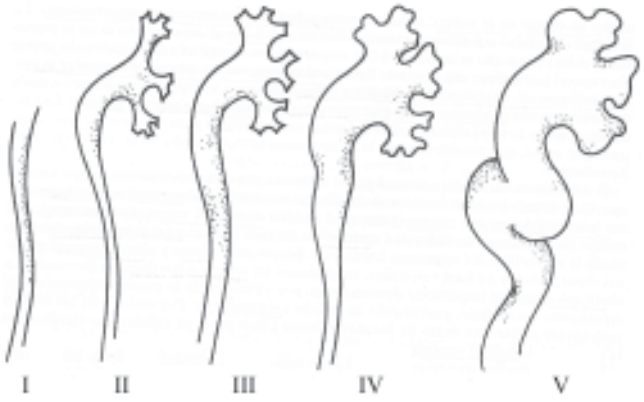


Fig. 142.9. Grados de reflujo vesico-ureteral.

Grado I: Reflujo solo en un uréter no dilatado.
Grado II: El reflujo llega a la pelvis y cálices renales, pero sin dilatación.
Grado III: Hay una marcada dilatación del uréter y cavidades pielocaliciales, con ligero borramiento de la imagen papilar.
Grado IV: Existe mayor dilatación con ligera tortuosidad del uréter y los cuellos caliciales, y las papilas se ven algo borradas, pero todavía es posible identificar la impresión papilar.
Grado V: Hay una gruesa dilatación con marcada tortuosidad del uréter y borramiento completo de la impresión papilar.

La CUGM no solo hace el diagnóstico positivo del reflujo, sino que permite ver el tamaño y contornos de la vejiga (obstrución infravesical, disfunción neurógena) y del grado de permeabilidad de la uretra (valva de uretra posterior); también puede aportar datos morfológicos sobre el riñón y detectar el reflujo intrarrenal cuando el contraste tiñe el interior de los tubos colectores.

La gammagrafía con radioisótopos, que supone el uso de 50 a 100 veces menos radiaciones que la CUGM es más fiel para detectar el reflujo, aunque tiene el inconveniente de que no permite determinar el grado de reflujo; es el método más recomendado para el seguimiento evolutivo después de realizado el diagnóstico positivo con la CUGM convencional.

La gammagrafía TcDMSA, permite detectar cicatrices relacionadas con las infecciones urinarias que complican al reflujo y se manifiestan por zonas "frías" o de hipofijación del radiofármaco, que en la fase aguda se interpretan como inflamatorias, pero en el estudio realizado 3 meses después de la última infección aguda se interpretan como cicatrices. Debe tenerse en cuenta que en un primer estudio es posible que la zona cicatrizal no se evidencie, la que se pondrá de manifiesto varios meses después en estudios de seguimiento. En la nefropatía de reflujo congénita, la hipofijación es global en un riñón más pequeño. La GGTcDMSA también aporta datos respecto al funcionamiento renal permitiendo precisar la función renal relativa.

El urograma excretor aporta datos que pueden ser obtenidos por los estudios precedentes, por lo que hoy día se realiza con menor frecuencia; no obstante, puede ser útil especialmente cuando se contempla el tratamiento quirúrgico. En general, en reflujo de bajo grado el urograma suele ser normal; en reflujos de alto grado (IV y V) aparecerá el tracto urinario superior dilatado, con irregularidad de los cálices y un parénquima disminuido dependiendo de la magnitud de la nefropatía existente. La dilatación del tercio inferior del uréter en placas de vaciamiento suele ser un indicio de reflujo.

El urograma excretor, como los estudios morfológicos precedentes, puede evidenciar algún estado patológico causal del reflujo como vejiga neuropática, divertículo vesical congénito, duplicidad ureteral, etc.

La cistoscopia, anteriormente más utilizada, hoy día se realiza en casos muy contados, ya que sus resultados a menudo son contradictorios. Su indicación se basa en la localización y aspecto del meato ureteral y en la medida del segmento intravesical, con fines pronósticos sobre todo. El estudio urodinámico tiene su indicación cuando se sospecha clínicamente que la permanencia de un reflujo se relaciona con una hiperpresión vesical.

EVOLUCIÓN, PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

El reflujo primario tiene una evolución progresiva a la resolución espontánea si se controla la infección asociada y no están presentes factores que lo perpetúen como la obstrucción y la hiperpresión. El reflujo secundario, por lo general, no se resuelve espontáneamente, estando su remisión relacionada con la de la causa que lo produce.

El pronóstico del niño portador de reflujo depende esencialmente de la magnitud del daño renal existente, tanto congénito como adquirido.

La complicación más frecuente es la infección, que aumenta marcadamente la morbilidad del reflujo y la más grave y temida es la formación de cicatrices unilaterales o bilaterales, que años después se traducirán, primero en proteinuria, después en hipertensión arterial y más tarde en casos bilaterales, en insuficiencia renal crónica; esta situación es particularmente compleja en las niñas, teniendo en cuenta el futuro obstétrico donde una nefropatía de reflujo, aunque sea unilateral, es capaz de producir hipertensión, pre-eclampsia, prematuridad y muerte fetal. En general, la hipertensión ha sido observada en el 10 al 15 % de niños con reflujo, lo que ocurre más a menudo cuando las cicatrices son bilaterales. La nefropatía de reflujo es responsable del 50 % de niños y 10 % de adultos con insuficiencia renal terminal antes de los 30 años.

TRATAMIENTO

Para imponer el tratamiento deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos: edad, sexo, lateralidad, grado de reflujo, presencia de infección, reflujo intrarrenal, nefropatía de reflujo congénita o adquirida, hiperpresión vesical, presencia de algún tipo de obstrucción infravesical que esté perpetuando o exacerbando el reflujo primario y existencia de otras anomalías asociadas.

El tratamiento de reflujo primario es eminentemente conservador y se basa en las siguientes medidas terapéuticas:

- Quimioprofilaxis antibiótica por tiempo prolongado.
- Higiene perineal en las niñas y del saco prepucial en el varón.
- Evitar o erradicar la constipación intestinal, que puede alterar el vaciado vesical.
- Aporte hídrico suficiente.
- Disminución de la presión intravesical en casos de reflujo de alto grado o con alta presión.
- Medidas que mejoren el vaciado vesical en ausencia de obstrucción.
- Desobstrucción uretral si está asociado a una valva de uretra posterior.
- Vesicostomía temporal en casos excepcionales.

En estos 2 últimos casos, aunque el tratamiento es quirúrgico, es conservador para el reflujo vesico-ureteral.

La quimioprofilaxis antibiótica por tiempo prolongado será a base de drogas que tengan las siguientes características:

- Buena concentración hística y urinaria.
- Poca toxicidad.
- Escaso efecto sobre la flora bacteriana intestinal y vaginal.
- Poco costosa.

Las drogas más usadas a tal efecto son: la combinación de sulfametoxazol-trimetopim, el trimetopim solo y la nitrofurantoína.

En neonatos y lactantes menores de 2 meses puede utilizarse la cefalexina o la amoxicillina (sin ácido clavulánico). La dosis quimioprofiláctica será la tercera parte de la dosis terapéutica total diaria, en una sola administración nocturna, aunque en lactantes y niños pequeños con frecuente vaciado vesical es recomendable dividirla en 2, es decir, una sexta parte en la mañana y otra sexta parte en la noche. Algunos autores últimamente recomiendan el uso combinado de 2 de estas drogas, por ejemplo: sulfametoxazol-trimetoprim en la mañana y nitrofurantoina en la noche.

El tiempo de duración de la quimioprofilaxis variará de acuerdo con las características evolutivas del niño, durante el primer año de vida la quimioprofilaxis será obligada, teniendo en cuenta que en esta etapa el riñón está más desprotegido, pues las papilas están menos desarrolladas permitiendo el reflujo intrarrenal a más baja presión, aparte de la inmunodepresión y la deficiencia neuromuscular propias de esta edad.

De prolongarse el reflujo después de 2 ó 3 años de tratamiento quimioprofiláctico, debe suspenderse y comprobarse la ausencia de infección una vez superada la fase de mayor vulnerabilidad del riñón. Debe tenerse en cuenta que un reflujo sin infección y sin hiperpresión en un niño asintomático y preferiblemente varón, puede ser evolucionado de forma expectante sin riesgo de complicaciones.

El vaciado vesical adecuado es importante tenerlo en cuenta, por lo que en reflujos de alto grado será de utilidad la micción en 2 y 3 tiempos cuando la edad del niño lo permita, invitándolo, una vez terminada la micción inicial, a repetirla nuevamente 2 ó 3 min más tarde. El cateterismo limpio intermitente premiccional puede ser útil en algunos casos de grueso reflujo, no solo garantizando el vaciado vesical, sino evitando el propio reflujo.

La administración de drogas anticolinérgicas (propantelina, oxibutinina, tolterodina, etc.), puede atenuar la presión de reflujos de alto grado o de cualquier tipo de reflujo asociado a vejigas de alta presión; en este último caso, la causa de esta debe ser diagnosticada y eliminada de ser posible.

En caso de coexistir con el reflujo primario algún tipo de obstrucción infravesical (valva de uretra posterior) que esté perpetuando o agravando el reflujo, esta debe ser eliminada lo antes posible.

De existir reflujo intrarrenal con grave peligro de daño parenquimatoso irreversible (cicatrices), deben agotarse todas las opciones disponibles con el objetivo de hacerlo desaparecer: cateterismo limpio intermitente, anticolinérgicos y, en casos extremos, con grave infección asociada, vesicostomía temporal, después de lo cual se continuará el esquema terapéutico antes descrito para el reflujo extraparenquimatoso.

El tratamiento quirúrgico radical estará indicado en las siguientes circunstancias:

- Infección urinaria no controlada.
- Dificultad en poder realizar el tratamiento quimioprofiláctico.
- Reflujo asociado a otras anomalías de la unión ureterovesical que exija tratamiento quirúrgico.
- Reflujo que persista en niñas cercanas a la pubertad, por posible complicación durante un eventual embarazo.
- En relación con esta última indicación quirúrgica es bueno recordar que en esos casos existen diversos grados de riesgo:
  - Paciente con reflujo sin nefropatía de reflujo, riesgo menor.
  - Paciente sin reflujo, pero con nefropatía de reflujo, riesgo mayor.
  - Paciente con reflujo y con nefropatía de reflujo, riesgo máximo, sobre todo si es bilateral.

En cuanto a la indicación quirúrgica en casos de reflujo de alto grado (IV y V) preconizada por algunos, no estamos de acuerdo con ello, pues en particular en los neonatos y lactantes varones con grueso reflujo, se pueden ver regresiones espectaculares, en particular en casos unilaterales, por lo que siempre debe intentarse el tratamiento conservador.

El tratamiento quirúrgico radical consiste en modificar la unión ureterovesical con el fin de lograr un mecanismo valvular competente; esto se consigue por cirugía abierta (reimplante ureteral o plastia de la unión ureterovesical) como es el caso de las técnicas de Politano-Leadbetter, la transtrigonal de Cohen o la trigonoplastia de Gil-Vernet, entre otras, todas intravesicales o el de las extravesicales de Lich-Gregoir o la de Woodruf.

También se han utilizado técnicas endoscópicas inyectando diversas sustancias como colágeno, cartílago, etc., que modifican la unión ureterotrigonal. Últimamente se están desarrollando técnicas laparoscópicas obteniéndose resultados muy exitosos.

El tratamiento del reflujo secundario puede ser orientado siguiendo en general los mismos parámetros del reflujo primario estando enmarcado en el tratamiento de la causa que lo produce.

CRITERIOS DE CURABILIDAD

Un niño portador de un reflujo vesicoureteral puede catalogarse con resultados terapéuticos óptimos cuando al arribar a los 6 años:

- No presente cicatrices renales (DMSA normal).
- No tenga reflujo vesicoureteral (CUGM normal).
- No tenga infección (urocultivo, cituria negativa).

Puede darse el caso que haya quedado algún reflujo de bajo grado de carácter benigno (sin infección y sin hiperpresión), pero sin cicatrices renales, en cuyo caso el resultado lo catalogamos de satisfactorio, especialmente si es varón.

A la inversa, si queda sin reflujo o con algún reflujo de bajo grado, pero con cicatrices renales, el resultado lo catalogamos de malo, sobre todo si la nefropatía de reflujo es bilateral, por tener un mayor peligro futuro de hipertensión arterial y de insuficiencia renal.

MALFORMACIONES DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

Extrofia vesical

Es una grave anomalía del desarrollo embriológico del seno urogenital y del sistema esquelético vecino, que se caracteriza por una falla de la pared anterior del abdomen y de la vejiga, cuya cara posterior-inferior, evertida hacia fuera, protuye en forma de hernia y exterioriza por completo al trígono, con los bordes de la mucosa vesical fusionados a la piel y los meatos ureterales eyaculando directamente hacia la pared abdominal.

Las ramas de la sínfisis del pubis se encuentran separadas, estando los fémures rotados hacia fuera, lo que determina “la marcha de pato” que pueden tener estos niños. La asociación con epispadias es la regla.

La infección urinaria y la ureterohidronefrosis por obstrucción en la porción intramural de los uréteres son frecuentes. La afectación síquica es catastrófica.

La conducta terapéutica va encaminada al cierre, en el período neonatal inmediato, de la vejiga extrófica y de la pared abdominal y a la reconstrucción del mecanismo esfinteriano, teniendo muy en cuenta la preservación de la función renal. Generalmente, va acompañada de algún tipo de osteotomía, la más frecuente ilíaca, que facilita la aproximación de las ramas del pubis y de los elementos musculares, de los que depende en buena medida la continencia urinaria.

Este proceder no siempre es exitoso, siendo necesario nuevos intentos reconstructivos. En niños mayores, que persisten incontinentes, será necesario realizar la reconstrucción plástica del cuello y la ampliación vesical con segmentos intestinales.

En casos complejos y de mala evolución, será necesario prescindir de la vejiga creando un reservorio heterotópico con diversos segmentos de intestino abocado a la piel a través del apéndice (técnica de Mitrofanoff) asociado a cateterísmo limpio intermitente.

El uso de esfínteres artificiales y de inyecciones de colágeno periuretral puede ser de ayuda para lograr la continencia en algunos casos.

Epispadias

Es una anomalía más grave que el hipospadias, aunque mucho menos frecuente, 1/120 000 nacidos vivos; puede, por excepción, verse en la hembra. El elemento más significativo es la desembocadura del conducto uretral en el dorso del pene, existiendo, por lo común, una ausencia de pared anterior de la uretra. Puede ser incompleta cuando no llega a la zona del esfínter externo, en cuyo caso el paciente es continente, o completa cuando se extiende hasta el esfínter, existiendo incontinencia de orina. Esta última modalidad, la más incapacitante, se acompaña con frecuencia de diversos grados de extrofia vesical.

Al examen físico se puede apreciar un pene hipoplásico y curvado hacia el abdomen con ausencia del prepucio en la porción dorsal del glande, lo que determina la existencia de un "capuchón ventral"; la uretra se abre en el dorso del pene, en cualquier lugar entre el surco balanoprepucial y la base del pene, constituyendo a menudo, un canal continuo desde la punta del glande al ángulo penoabdominal. El epispadias completo (incontinente) en realidad constituye un grado mínimo de extrofia vesical.

El tratamiento es menos complejo en la forma incompleta sin afectación esfínteriana; se debe realizar la ortoplastia, resecar la cuerda fibrosa y la uretroplastia, cierre de la pared dorsal y llevar el meato al extremo distal del glande. En los casos de epispadias completas asociado a extrofia vesical, la reparación es más compleja, pues hay que crear el mecanismo esfinteriano, operación que no es siempre exitosa.

Hipospadias

El hipospadias (del griego "hipo" debajo y "spadon" abertura) es una malformación del pene que se caracteriza por la desembocadura anormal de la uretra en su cara ventral. En casos más graves, la malformación puede extenderse al escroto, e incluso al periné, al desembocar el conducto uretral en estas estructuras. Se acompaña de una falta del prepucio en la cara ventral del pene, lo que determina que la porción dorsal, normalmente desarrollada, adquiera la forma de un "capuchón"; el cuerpo esponjoso displásico correspondiente al segmento uretral que falta, se convierte en una cuerda fibrosa que curva al pene centralmente, el que es más hipoplásico en la medida que el meato desemboca más proximalmente.

En general, esta afección se considera como producto de una perturbación del proceso de diferenciación sexual, la que puede hacerse más evidente en las localizaciones escrotal y perineal y formar parte del síndrome intersexual. Tiene una frecuencia aproximada de 1/ 300 varones nacidos vivos; es excepcional en la hembra y puede tener una tendencia familiar; el 8 % de los pacientes tiene un padre hipospádico y el 14 % de los hermanos varones están afectados. Es más frecuente en niños de piel blanca y se asocia habitualmente a criptorquidia y a hernia inguinal.

De acuerdo con la localización del meato uretral el hipospadias puede ser:

- Balánico, cuando se encuentra en el glande.
- Coronal, si está en el surco balano-prepucial.
- Peneano, cuando está en el cuerpo del pene.
- Escroto-perineal.

Las localizaciones más frecuentes son en el glande y porción distal del pene (75 %), en la primera se asocia casi en 50 % de los casos a estenosis del meato uretral, mientras que en las escroto-perineales puede acompañarse de un agrandamiento del utrículo (vaginoide) en el 10 ó 15 % de los casos y de una marcada hipoplasia y curvatura del pene.

CUADRO CLÍNICO

El niño es traído a la consulta porque el conducto uretral desemboca por debajo de su sitio normal, en los casos de localización balánica puede haber un chorro urinario fino por estenosis del meato uretral asociado; si el hipospadias es peneano o escroto-perineal, el chorro sale hacia abajo obligando al niño a orinar sentado, lo que incrementa su afectación síquica.

Al examen físico se constatará la localización anómala del meato uretral, la presencia del "capuchón" dorsal y la curvatura ventral del pene por la existencia de la cuerda fibrosa. En casos de localización balánica no hay curvatura. Como ya se expresó, la hipoplasia del pene es mayor mientras más proximalmente desemboca la uretra. Una posible causa de error en la identificación del hipospadias, radica en el hecho de que el sitio en que debiera estar el orificio uretral en el extremo del glande simula un meato normal, pero al entreabrir sus bordes comprobaremos que es ciego y que el meato está en otro sitio.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace por la simple inspección del pene y del escroto. Debe hacerse estudio ultrasonográfico en busca de anomalías renales asociadas. En casos de localización escroto-perineal debe realizarse cromatina oral y/o cariotipo (descartar síndrome intersexual) y una cistouretrografía miccional para detectar la existencia de un utrículo vaginoide.

COMPLICACIONES

El hipospádico peneano y el escroto-perineal no tratado oportunamente pueden llegar a tener dificultad o imposibilidad para el coito por la curvatura del pene, la erección dolorosa, la eyaculación fuera de la vagina y la repercusión síquica que acarrea el dismorfismo genital presente.

TRATAMIENTO

El tratamiento es quirúrgico y tiene 2 objetivos fundamentales:

- Funcional, lograr que el flujo urinario sea normal y que el pene quede recto para la erección.
- Estético, el meato uretral esté lo más próximo al extremo del glande y la configuración del pene sea adecuada.

Este tratamiento debe comenzar a realizarse entre los 18 meses y los 2 años de edad, para evitar las afectaciones síquicas que puede provocar este dismorfismo genital.

El proceder quirúrgico consiste en la ortoplastia (rectificar el pene) y la uretroplastia, creando un conducto uretral por diversas técnicas utilizando colgajos pediculados de piel vecina (capuchón dorsal, piel del pene) o injertos libres (mucosa oral), que se puede realizar en un solo tiempo quirúrgico o en 2 tiempos.

Válvulas de la uretra posterior

Las válvulas o valvas congénitas de la uretra posterior del varón son pliegues o redundancias de la mucosa uretral que se insertan en el veru montanum; son permeables, la exploración instrumental, retrógrada, pero crean una manifiesta dificultad a la evacuación urinaria y producen engrosamiento de la pared vesical con megauréteres e hidronefrosis bilateral, que puede llevar a una insuficiencia renal. En los casos con grave obstrucción, a menudo se acompañan de displasia renal bilateral que agravan el deterioro funcional.

Esta entidad tiene una prevalencia de 1/5 000 a 7 000 varones y se diagnostica la gran mayoría de casos, por debajo de los 10 años. Las valvas de uretra anterior son mucho más raras.

CUADRO CLÍNICO

Clínicamente, se manifiesta por marcada dificultad miccional, con pujos, chorro fino y débil con goteo posmiccional. En casos de obstrucción importante con severa repercusión del tracto urinario superior pueden presentarse síntomas y signos de insuficiencia renal con anemia, desnutrición y retardo pondoestatural; ocasionalmente, puede detectarse una masa hipogástrica determinada por un globo vesical y, a menudo, existe una infección urinaria que puede ser importante. En términos generales, la valva que se manifiesta en el lactante es siempre más obstructiva y de peor pronóstico que la que se descubre en el niño mayor.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede sospecharse por ultrasonografía donde aparece una dilatación variable de ambos sistemas excretores renales con enormes megauréteres y una vejiga de paredes gruesas e irregulares con una uretra posterior dilatada; la cistouretrografía miccional confirmará el diagnóstico ofreciéndonos la clásica imagen de una uretra posterior dilatada con un contorno inferior redondeado; la vejiga puede estar irregular y con divertículos (vejiga de lucha). Aproximadamente en el 40 % de los casos se asocia a un reflujo vesico-ureteral, el que generalmente es primario y coexiste con la valva, la que lo agiganta y perpetúa.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en la desobstrucción urgente; en casos de lactantes puede ser necesaria una vesicostomía temporal para descomprimir el tracto urinario acompañada de soporte hidromineral adecuado y de antibióticos, medidas que deben mejorar la retención nitrogenada y el resto del cuadro clínico, esperando al año de edad para realizar la ruptura de la valva por vía endoscópica, momento en que se cerrará la vesicostomía. En niños mayores, suele ser suficiente la ruptura de la valva por vía endoscópica solamente.

En casos excepcionales con repercusión marcada sobre vejiga, dada por gran engrosamiento irregular de la pared, similar a una vejiga neuropática espática (vejiga valvular) con notable englobamiento de los uréteres intramurales, que produce enormes megauréteres obstructivos, puede que el cuadro de insuficiencia renal no mejore con una simple vesicostomía y sea necesaria una derivación alta: una nefrostomía percutánea o tal vez, una ureterostomía cutánea bilateral.

En casos graves de vejiga valvular con displasia renal e importante deterioro funcional, el objetivo del tratamiento va a ser llevar al niño a una edad en que el trasplante renal tenga menos morbilidad.

MALFORMACIONES DE LOS GENITALES EXTERNOS MASCULINOS

Prepucio normal

Todos los niños al nacer tienen un prepucio redundante que cubre totalmente el glande, por debajo del cual se va acumulando una sustancia blanquecina llamada esmegma, que en los primeros años es eminentemente celular y tiende a proteger las delicadas superficies mucosas del glande y del surco balano-prepucial. Entre los 3 y 4 años de edad, en el 90 % de los casos, el glande ya se ha descubierto por efecto de las erecciones y manipulaciones espontáneas, persistiendo todavía ocultos la corona del glande y el surco balano-prepucial, los que quedarán expuestos en la medida en que se acerque a la pubertad.

Cuidados del prepucio normal. Al nacer y durante los 3 ó 4 primeros años de vida, nos cercioramos que el orificio prepucial permite expulsar la orina sin dificultad, es decir, con un chorro grueso y fuerte. La higiene debe realizarse por la piel del pene sin pretender hacer dilataciones forzadas, que a menudo son traumáticas física y psíquicamente, produciendo fisuras que pueden retraerse y desencadenar fímosis adquirida por fibrosis.

Recordemos que el esmegma del niño es eminentemente celular y protector; por tanto, no debe preocuparnos salvo cuando se producen grandes acúmulos de apariencia quística que habitualmente molestan más a la madre que al niño; en estos casos, pudiera hacerse una suave dilatación con 2 torundas húmedas para remover las concreciones. Otras causas que justificarían una separación temprana de las adherencias balano-prepuciales serían: balanitis, infección urinaria recurrente, reflujo vesico-ureteral y algunos casos de diabetes mellitus.

A partir de la crisis puberal, en que el pene crece más que el prepucio, este debe quedar completamente libre al permitir su rechazamiento por detrás de la corona del glande y del surco balano-prepucial. Recordemos que el esmegma, a partir del influjo hormonal de la pubertad, se vuelve predominantemente sebáceo transformándose en un factor de irritación local, por lo que la higiene del saco prepucial es decisiva para prevenir las complicaciones.

Fimosis congénita

Es el estrechamiento congénito del anillo prepucial, el cual no debe confundirse con la adherencia balano-prepucial fisiológica que ya se describió anteriormente y que constituye la gran mayoría de casos. La fimosis puede ser parcial o total: en la primera, el prepucio permite descubrir el glande con dificultad, formando un anillo constrictor por detrás de él, que se incrementa con la erección; y es total, cuando el anillo prepucial estrecho no permite descubrir el glande.

CUADRO CLÍNICO

El niño puede ser traído porque es "cerradito", porque tiene dificultad para orinar con chorro fino o porque se le forma un "globito" en la punta del pene cuando orina, menos frecuente, puede consultar por balanitis aguda o crónica o por parafimosis.

Al examen físico, se encuentra el anillo prepucial estrecho y, en ocasiones, signos de balanitis. Hay que cerciorarse de que no sea una adherencia balano-prepucial fisiológica y que el meato uretral esté amplio, pues a veces se oblitera a causa de la balanitis crónica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico positivo se hace por la imposibilidad de rechazar el prepucio o hacerlo con dificultad formándose un anillo constrictor por detrás del glande. Debe diferenciarse de la adherencia balano-prepucial fisiológica, la cual debe respetarse, como se explicó anteriormente y de la fimosis adquirida, que está en relación con infecciones crónicas, desgarraduras y traumas del prepucio, teniendo el anillo prepucial un aspecto nacarado característico.

COMPLICACIONES

De no tratarse adecuadamente la fimosis puede provocar las siguientes complicaciones:

Balano-postitis aguda o crónica: Formación de exudados que pueden llegar a ser purulentos; en estos casos, el prepucio aparece edematoso y enrojecido con prurito intenso; si se logra visualizar el glande, este tendrá iguales características. En el niño mayor, este cuadro clínico se diferenciará de la uretritis aguda bacteriana (gonococos, clamidias, etc.), donde se recogerá el antecedente de contacto sexual sospechoso y la secreción saldrá por el meato uretral, mientras que en la balanitis esta emergerá alrededor del glande.

El tratamiento consistirá en el lavado y arrastre de la secreción del saco prepucial con suero fisiológico, aplicación de fomentos fríos y el uso tópico de ungüentos o cremas antibacterianas o antimicóticos. Solo por excepción será necesaria la administración de antibióticos por vía oral o parenteral.

Parafimosis: Es una complicación de la fimosis parcial o incompleta y se produce después de descubrir el glande, no es posible llevar el prepucio de nuevo a su posición normal quedando atrapado en forma de rodete en el surco balano-prepucial, sin poder superar el obstáculo que representa la corona del glande; esto

determina un conflicto vascular con un doble anillo constrictor que produce un edema progresivo que genera un mayor compromiso circulatorio, todo lo cual, determina un cuadro clínico agudo con dolor, tumefacción y exudación, que debe ser tratado con urgencia.

El tratamiento consiste en la reducción manual, que puede realizarse en el consultorio del médico de familia o en el cuerpo de guardia; se lava el pene con agua y jabón aplicando una solución antiséptica como la clorhexidina (hibitane acuoso) o iodopovidona y se hará anestesia local subcutánea en la raíz del pene con lidocaína u otro anestésico; a continuación se realizan múltiples punciones del edema con aguja hipodérmica No. 26, haciendo expresión suave para que salga el líquido, de este modo, será relativamente fácil traccionar el prepucio hacia delante con los dedos índice y medio, a la vez que se presiona el glande hacia atrás con los dedos pulgares. En casos muy excepcionales, se hará la sección quirúrgica del anillo constrictor. Varias semanas después, cuando haya desaparecido todo el edema, se hará la circuncisión.

Otras complicaciones: la obstrucción urinaria, que se produce por estenosis del meato uretral debido a la balano-postitis crónica; el traumatismo del prepucio, que se produce cuando a partir de la adolescencia sufre desgarraduras y fisuraciones durante el coito, con el componente psicológico que estas primeras experiencias desagradables pueden ocasionar; por último, la persistencia de la fimosis en la edad adulta predispone al desarrollo del carcinoma epidermoide del pene, que se relaciona con lesiones de balano-postitis crónica; también se ha señalado el efecto carcinógeno del esmegma tipo sebáceo característico de esta edad.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la fimosis parcial o total, es la circuncisión que consiste en resecar el anillo prepucial estenosado y la creación de uno nuevo, más amplio, por sutura de la piel y la mucosa seccionadas. Debe tenerse presente que la gran mayoría de los niños supuestamente "cerraditos" no tienen fimosis, sino adherencias balano-prepuciales con cierta retracción del anillo y, por tanto, no están necesitados de circuncisión ni de ninguna maniobra local. Se ha demostrado que en la mucosa del prepucio y del surco balano-prepucial se encuentran terminaciones sensitivas importantes para el coito, que se pierden por la circuncisión, por lo que esta solo debe realizarse en casos justificados.

Criptorquidia

En la criptorquidia, el testículo no ha descendido a la bolsa escrotal, estando retenido en algún punto de su trayecto normal de descenso. Es una de las afecciones más frecuentes en la infancia. Aunque en algunas oportunidades puede estar asociada a síndromes que tienen su origen en alteraciones cromosómicas o del eje hipófiso-hipotalámico, en la gran mayoría de casos su causa no está bien definida.

No guarda relación con el color de la piel. Aproximadamente en el 14 % de los casos hay un familiar con esta afección. Al nacer, alrededor del 4 % de los varones tienen una criptorquidia, sin embargo, durante los primeros 6 meses de edad la mayoría de estos descienden y al año solo persiste en el 0,8 %. En pretérminos, la prevalencia puede llegar al 33 %. En el 70 % es unilateral, predominando en el lado derecho. En una gran parte de los casos, el testículo se localiza dentro del conducto inguinal; es intraabdominal en el 10 %. El testículo estará ausente en el 4 %. Su relación con la infertilidad y con la degeneración maligna constituye una gran preocupación clínica.

Descenso testicular. La migración transabdominal del testículo comienza a partir de la quinta semana de gestación, pero no es hasta la semana 24 que se inicia el tránsito transinguinal, que se prolonga hasta la semana 28, completándose a menudo en las semanas siguientes. El epidídimo parece preceder al testículo en el escroto. Normalmente, el conducto peritoneo-vaginal se oblitera previamente al nacimiento y el gubernaculum, que es una estructura que contribuye al descenso testicular, se atrofia y se convierte en el ligamento gubernacular. Si el testículo no desciende, el conducto peritoneo-vaginal permanecerá permeable en más del 90 % de los casos.

En general, se puede decir, que el descenso testicular se logra por la interacción de factores hormonales y mecánicos. Los hormonales son: la testosterona y la dihidrotestosterona, la sustancia inhibidora mulleriana (MIS), la descendina (que estimula el crecimiento de las células del gubernaculum testis), el factor de crecimiento epidermal y los estrógenos maternos. Los factores mecánicos son la pared del abdomen y la presión intraabdominal, el gubernaculum, el epidídimo y el nervio génito-femoral, que inerva el músculo cremáster.

CUADRO CLÍNICO

El niño es traído a la consulta por tener una o ambas bolsas escrotales vacías debiendo precisarse si es de modo permanente o de forma intermitente (testículo retráctil).

El examen físico debe realizarse en un ambiente agradable, cálido, calentando algo las manos previamente por frotación y haciendo la palpación delicadamente tratando que el niño esté lo más tranquilo posible. En la gran mayoría de los casos, es posible palpar el testículo en la región inguinal, el cual no es desplazado a la bolsa escrotal. En el 20 % de los casos, el testículo no se

palpará, dependiendo esto de factores como obesidad, localización intraabdominal o ausencia. De tratarse de un testículo retráctil (migratorio) este podrá desplazarse "ordeñándolo" hacia la bolsa escrotal y en la posición de cuclillas se podrá palpar generalmente.

De no palparse en los lugares habituales, deberán examinarse las regiones femoral, perineal y pubopeneana, en busca de localización ectópica. El desarrollo del escroto y el examen del pene en cuanto a tamaño y localización del meato uretral permitirán descartar patologías asociadas (micropene, hipospadias, etc.). También debe explorarse el testículo contralateral en casos unilaterales.

DIAGNÓSTICO

Este se hace fundamentalmente por el cuadro clínico ya descrito, palpándose el testículo en el conducto inguinal en la mayoría de los casos.

Si un testículo no se palpa, debe estudiarse por examen laparoscópico, que a veces puede servir para el proceder terapéutico. La ultrasonografía y la TAC pueden ser útiles a veces, pero tienen a menudo falsos resultados negativos. En la generalidad de los casos, es la exploración quirúrgica la que hará el diagnóstico definitivo, salvo que la laparoscopia demuestre la ausencia de los vasos espermáticos. Es más frecuente el hallazgo de un rudimento testicular, que es la anorquía por atrofia, debida a la torsión intrauterina del cordón espermático, que la ausencia total por falta de formación, que es la agenesia; en ambos casos, el otro testículo suele estar aumentado de tamaño por hipertrofia compensadora, lo cual sería un dato importante en el examen físico.

Si ambos testículos no se palpan, debe hacerse la prueba de estimulación hormonal con gonadotropina coriónica para tratar de demostrar la presencia de tejido testicular funcionante, inyectando 3 000 Ud/m^2 de sc diarios, durante 5 días, dosificando la testosterona sérica antes y después de 24h de inyectada. Si esta no se eleva, se hará el diagnóstico de anorquía por atrofia intrauterina, pues si fuese agenesia bilateral el fenotipo sería de hembra.

COMPLICACIONES

Las complicaciones más temidas son la infertilidad y la degeneración maligna:

Infertilidad: se produce principalmente por el calor abdominal (2 ó 3 grados más que en el escroto), lo que determina atrofia del epitelio germinativo y, en menor medida, del tejido intersticial; estos cambios comienzan a producirse a partir de los 2 años pudiendo llegar a determinar una disminución en el volumen testicular. En los testículos de localización alta donde hay a menudo un factor disgenético, estos cambios son más marcados. El testículo contralateral supuestamente normal puede estar afectado, invocándose una endocrinopatía hipofisaria de base, que alteraría a ambos testículos en su espermatogénesis y que no descendió de un lado por factores locales adicionales. También se ha planteado la existencia de anticuerpos antiespermatozoides, producido por el testículo afecto. En casos bilaterales de localización alta, la infertilidad es muy elevada.

Degeneración maligna: es 4 veces más frecuente en pacientes con criptorquidia que en la población general. En el 10 % de los tumores testiculares hay un antecedente de criptorquidia. Se presenta, sobre todo, en testículos de localización alta, donde hay un factor disgenético asociado, por lo que el testículo intraabdominal es 4 veces más proclive a la degeneración maligna que el inguinal. En casos de criptorquidia bilateral, si se desarrolla un tumor testicular en un lado, hay 15 % de probabilidad que se desarrolle en el otro, si la localización es intraabdominal, la posibilidad de tumor en el contralateral es del 30 %.

En los casos no operados, el tumor que predomina es el seminoma, mientras que en los operados es el carcinoma embrionario. Por supuesto, que es mucho más frecuente el tumor en los no operados, pero debe tenerse presente que el hecho de haber realizado la orquidopexia no excluye la posibilidad de degeneración maligna; hay que tener en cuenta, en estos casos, la edad en que se operó, la localización y las características (disgenesia) del testículo.

Otras complicaciones: pueden ser los trastornos síquicos, sobre todo en los casos bilaterales operados tardíamente, y la torsión del cordón espermático, cuyo caso plantea un cuadro abdominal agudo; el diagnóstico diferencial se debe hacer con la hernia atascada en ambos lados y la apendicitis aguda en el lado derecho, principalmente.

TRATAMIENTO

Durante el primer año de vida, la conducta es expectante, pues la gran mayoría de los testículos no descendidos al nacer (80 %) estará en la bolsa escrotal al año de edad, por lo tanto, el tratamiento debe hacerse a partir del primer año y siempre terminarlo antes de los 2 años de edad, a partir de lo cual comienza a deteriorarse el testículo.

El tratamiento hormonal se basa en la evidencia experimental de que algunos casos de criptorquidia están en relación con un mal funcionamiento del eje hipófiso-hipotalámico-gonadal, factor este que también contribuiría a alterar la espermatogénesis, y que pudiera explicar los casos con deficiente fertilidad en casos unilaterales.

Con este criterio, actualmente se utiliza la gonadotropina coriónica humana (HCG) y la LHRH (hormona liberadora de LH).

La gonadotropina coriónica se utiliza en dosis total de 1 500 Ud/m^2 sc, intramuscular 2 veces por semana durante 4 semanas; no se debe nunca sobrepasar la dosis total de 15 000 Ud para evitar efectos desagradables.

La LHRH se utiliza fundamentalmente en Europa en forma de "spray" nasal mediante 3 aplicaciones diarias (1,2 μ/día) durante 4 semanas. Experiencias más recientes parecen indicar que la combinación de ambos agentes ofrece mejores resultados descendiendo el testículo entre 15 y 20 % de los casos.

No debe descartarse que estos resultados puedan estar afectados por la inclusión en ellos de testículos retráctiles (migratorios) mal diagnosticados, como criptorquidia, y que sí descienden con el tratamiento hormonal.

Un agrandamiento del pene transitorio puede verse durante el tratamiento hormonal.

El tratamiento quirúrgico tradicional es la orquidopexia por vía inguinal, que es separar el cordón espermático del saco herniario presente en el 90 % de los casos, el cual se liga lo más alto posible fijando el testículo después de liberado de los restos del gubernaculum. Diversas técnicas se han descrito para los casos de testículos de localización alta, que van desde la sección de los vasos espermáticos internos hasta el autotrasplante, con anastomosis de los vasos espermáticos a los vasos epigástricos inferiores, por técnica de microcirugía.

Antes de comenzar el proceder quirúrgico y una vez anestesiado el niño, debe volver a examinarse, pues los testículos retráctiles descienden al escroto solo por el proceder anestésico, que neutraliza el efecto del músculo cremáster, en cuyo caso el tratamiento quirúrgico estará contraindicado.

En los últimos años, los resultados obtenidos con la orquidopexia por vía laparoscópica en testículos intrabdominales han sido muy alentadoras y ha abierto una nueva perspectiva en el tratamiento de la criptorquidia. Por cualquier técnica de exploración, tanto a cielo abierto como por vía laparoscópica, si se encuentra el testículo intraabdominal de aspecto disgenético, estará indicada la orquiectomía , si el testículo contralateral es normal.

Testículo migratorio o retráctil

Se caracteriza por una movilidad anormal del órgano a causa de una hipertonía del músculo cremáster, que lo lleva de la bolsa escrotal al conducto inguinal y a la cavidad abdominal, pudiendo a veces no pasar de la porción superior del escroto. La madre del niño refiere que el testículo "sube y baja" durante el día, permaneciendo en el escroto en el período de reposo nocturno. Esta afección es bilateral en la mayoría de los casos. El reflejo cremasteriano es más marcado en los niños entre 2 y 7 años de edad.

Al examen físico, el testículo retráctil casi siempre se palpa en el conducto inguinal o en región subinguinal, de donde se puede llevar fácilmente al escroto por expresión manual; también es posible palparlo en la bolsa durante la posición de cuclillas.

El testículo es normal, el cordón espermático está bien desarrollado y de longitud normal, casi nunca hay un conducto peritoneo-vaginal permeable asociado como tal, como se ve en la criptorquidia. Al aproximarse la pubertad, el órgano suele fijarse con firmeza en el fondo del escroto. En todo caso, si en el testículo retráctil aparece dolor que haga pensar en amago de torsión, debe hacerse sin demora una orquidopexia. En algunos casos, en especial si son bilaterales con afectación síquica, puede ser útil la administración de gonadotropina coriónica, 1 500 Ud /m^2 sc intramuscular 2 veces por semana durante 2 semanas, ciclo que puede repetirse si hay reascenso del testículo.

Testículo ectópico

El testículo ectópico no está en la bolsa escrotal, se localiza en algún punto fuera del trayecto normal de descenso; el más frecuente es la ectopia intersticial, donde el testículo se encuentra por delante del conducto inguinal y debajo del tejido celular subcutáneo, el cual se palpa fácilmente; menos frecuentemente puede encontrarse en la cara interna del muslo, en el periné, en la raíz del pene o en la otra bolsa escrotal, lo que es muy raro.

El testículo ectópico y su cordón espermático son normales. El tratamiento siempre es quirúrgico: la orquidopexia.

Torsión del cordón espermático

Se produce por un giro del testículo en su eje axial dentro de la túnica vaginal, estimulado por un espasmo del músculo cremáster, que se inserta sobre el cordón en dirección oblicua; en el lado izquierdo, el giro es en dirección opuesta a las manecillas del reloj, mientras que en el derecho es en el mismo sentido. Como factor predisponente se cita la presencia de una túnica vaginal muy laxa, con inserción alta, lo que permite que el testículo gire debajo de ella (torsión intravaginal). En otras ocasiones, la torsión es extravaginal (neonatos).

Se puede observar en lactantes, pero sobre todo en niños en edad puberal y en adultos jóvenes, ocurriendo a menudo durante el sueño. La torsión del cordón provoca compresión de sus elementos vasculares; es más marcada en la vena espermática por no tener esta pared muscular, de modo que se va instalando progresivamente un infarto hemorrágico del testículo; si la compresión se intensifica, se llega a producir una isquemia del órgano.

CUADRO CLÍNICO

Clínicamente se manifiesta por una tumefacción escrotal aguda con los signos clásicos de dolor, tumor, rubor y calor, pueden haber también náuseas y vómitos. En algunos casos, solo hay ligero dolor y moderado edema escrotal; en ocasiones, puede haber febrícula.

En el examen físico, se palpa un testículo tumefacto y doloroso, que se encuentra algo retraído hacia arriba, el dolor aumenta levantando el testículo, a veces puede detectarse el epidídimo en posición anómala (rotado).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hará por el cuadro clínico y el examen señalado anteriormente. La torsión debe diferenciarse de la orquitis aguda, que no es frecuente en el niño; además, al suspender el escroto, el dolor puede intensificarse en la torsión, atenuándose a menudo en la orquitis. La ultrasonografía testicular muestra un aumento de la ecogenicidad en la orquitis, mientras que en la torsión, está disminuida. La ultrasonografía Doppler confirma estos hallazgos y permite hacer el diagnóstico positivo en la mayoría de los casos.

Debe diferenciarse también de la torsión de las hidátides, en la cual se palpa, en las primeras horas, una tumoración redondeada, dolorosa paratesticular. Sin embargo, cuando han pasado más de 6h, el diagnóstico es más difícil por la gran tumefacción existente, obligando en estos casos a la exploración quirúrgica

TRATAMIENTO

Cuando el diagnóstico se hace precozmente puede intentarse la destorsión manual con anestesia local al nivel del cordón espermático, el testículo izquierdo se destorcerá hacia la derecha (se atornilla) y el derecho hacia la izquierda (se destornilla). Cuando ha fallado el intento de destorsión o la torsión lleva algunas horas de evolución, debe hacerse escrototomía exploradora con destorsión y fijación del testículo haciendo siempre la orquidopexia profiláctica del testículo contralateral; hay que tener en cuenta la bilateralidad de los factores condicionantes.

Debe hacerse hincapié en que ante toda tumefacción aguda no traumática en un niño o adolescente, debe descartarse la torsión del cordón, teniendo en cuenta lo menos frecuente de la orquitis a esta edad y la necesidad de proceder a la destorsión manual o quirúrgica antes de las 6 u 8h de evolución, tiempo después del cual el testículo difícilmente se recuperará yendo hacia la atrofia. La recuperación del testículo después de la destorsión dependerá no solo del tiempo de evolución, sino también de la intensidad del compromiso vascular.

Torsión de apéndices testiculares

La torsión de la hidátide pediculada de Morgagni es la más frecuente, presentándose como una masa supratesticular, pequeña y muy dolorosa al inicio del cuadro. En esta etapa, el diagnóstico es muy fácil y la conducta es conservadora: reposo, antinflamatorios y compresas frías. En fase avanzada, puede existir confusión con una torsión del cordón espermático, por lo que la escrototomía exploradora deberá realizarse.

Hidrocele congénito

También denominado hidrocele comunicante, se debe a una persistencia del conducto peritoneo-vaginal que debió cerrarse antes del nacimiento o en el primer año de vida, lo que determina que el líquido de la cavidad abdominal pase a la vaginal del testículo produciendo un aumento de volumen más marcado cuando el lactante puja, tose o realiza algún esfuerzo, o al simple deambular o correr en el niño mayor. Usualmente, durante la noche, mientras el niño duerme, el líquido retorna al abdomen remitiendo la tumoración. Si la comunicación llega solo al cordón, sin incluir al testículo, se denomina hidrocele comunicante del cordón. El hidrocele comunicante junto con la hernia inguino-escrotal, constituyen la causa más frecuente de aumento de volumen del escroto en el lactante y el preescolar.

CUADRO CLÍNICO

El motivo de consulta es un aumento de uno o ambos hemiescrotos, que aumenta por el día con la actividad física y se atenúa o desaparece con el reposo nocturno. En algunas ocasiones, la madre refiere que la tumoración adquiere un tinte azuloso coincidente con un aumento súbito de volumen.

Al examen físico, se apreciará una tumoración ovoidea, que puede prolongarse hacia el anillo inguinal externo, lisa, renitente, con mayor o menor tensión y ocasionalmente, reductible durante la maniobra del examen, el testículo podrá palparse a través del acúmulo líquido. La transiluminación siempre es positiva, aunque esta no es imprescindible para realizar el diagnóstico. La región inguinal puede estar deformada, sobre todo en los hidroceles de gran tamaño y tensión.

En el hidrocele comunicante del cordón, la tumoración es siempre supratesticular.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hará por lo que refiere la madre, de la tumoración escrotal que se acentúa durante el día, remite con el reposo nocturno y que al examen físico es lisa, renitente y a veces reductible. Debe diferenciarse de la hernia inguino-escrotal, donde podrá palparse a menudo el contenido herniario, también se diferenciará del

hidrocele comunicante del cordón y del quiste del cordón; ambas tumoraciones de localización son supratesticulares.

TRATAMIENTO

El hidrocele comunicante puede curar espontáneamente por obliteración del conducto peritoneo-vaginal durante el primer año de vida, posteriormente, será menos probable que esto suceda, por lo que deberá realizarse tratamiento quirúrgico a través de una inguinotomía: se realiza la ligadura alta del conducto persistente (técnica de Potts), la cual se puede hacer por cirugía ambulatoria.

Varicocele

El varicocele consiste en la dilatación varicosa del plexo venoso espermático. Es mucho más frecuente en el lado izquierdo, afectando entre el 10 y el 15 % de todos los varones, el 2 % es bilateral. El varicocele es la causa más común de aumento de volumen de un hemiescroto en la edad de la adolescencia y es excepcional diagnosticarlo antes de los 10 años. Es causa de infertilidad masculina entre el 25 y el 30 % de los casos.

CAUSA

Diversos factores anatómicos han sido invocados como productores del varicocele, de los cuales el más aceptado es la incompetencia o ausencia de válvulas en la vena espermática interna izquierda, lo que determina reflujo retrógrado dentro del plexo pampiniforme, además, la espermática interna izquierda es una vena más larga que la derecha y desemboca en ángulo agudo en la vena cava inferior, diferencia que hace que la presión hidrostática venosa sea mayor del lado izquierdo.

El efecto "cascanueces", en el que la vena renal izquierda es comprimida al paso entre la aorta y la mesentérica superior, también ha sido invocado.

CUADRO CLÍNICO

El varicocele, a menudo, es asintomático y se descubre en el curso de un examen médico por otra causa. Cuando da síntomas, el paciente puede ser traído por aumento de volumen del hemiescroto izquierdo, lento y progresivo, o a veces por molestias dolorosas inguinoescrotales en ocasión de ejercicios físicos o deportes.

Siempre que haya patología inguino-escrotal debe examinarse el enfermo, no solo en decúbito, sino en posición vertical, pues cuando el varicocele no es muy marcado puede pasar inadvertido en posición horizontal. Se palpará una tumoración irregular, no dolorosa de consistencia parecida a un "paquete de vermes" de localización supratesticular y retrotesticular, que abomba la piel del escroto permitiendo ver las sinuosidades varicosas.

De acuerdo con el examen físico se han descrito varicoceles:

Grado I: pequeño, de menos de 1 cm de diámetro, que solo se palpa con dificultad durante la maniobra de Valsalva (50 %).

Grado II: moderado, de 1 a 2 cm, que se palpa fácilmente (30 %).

Grado III: marcado y visible, de más de 2 cm de diámetro (20 %).

En casos subclínicos o que ofrezcan dudas al examen físico, el estudio con ultrasonografía Doppler podrá hacer el diagnóstico.

COMPLICACIONES

La complicación más temida y frecuente es la alteración en el epitelio germinativo y la posible infertilidad, aparentemente por aumento de la temperatura producido por el reflujo retrógrado venoso. Puede haber una disminución del tamaño del testículo. Otras causas invocadas son la producción de anticuerpos antiespermatozoides y la acción de metabolitos suprarrenales y renales propiciada por el reflujo venoso existente a punto de partida de la vena renal. Las afectaciones se producen primero en el testículo afecto y más tarde en el contralateral.

TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico se realiza en casos de disminución del tamaño testicular en casos bilaterales y en los varicoceles sintomáticos. La indicación del tratamiento quirúrgico en casos de varicoceles grado III en adolescentes asintomáticos, con carácter preventivo de la infertilidad, aunque es polémica, parece acertada, teniendo en cuenta que el 60 % de las lesiones establecidas serán irreversibles.

La técnica quirúrgica utilizada es la ligadura de la vena espermática interna, la que se puede realizar por cirugía abierta convencional (la más difundida) o por técnica laparoscópica. La técnica más generalizada es la retroperitoneal de Palomo.

En términos generales, puede haber 5 % de recidiva por comunicantes residuales y 6 % de hidrocele de la vagina posoperatorio por obstrucción linfática.

OTRAS ENTIDADES

Infecciones urinarias en el niño

La infección urinaria (IU) en nuestro medio es la segunda infección epidémica del niño después de la respiratoria. Durante el primer año de vida, particularmente

y en los primeros 6 meses, afecta más a los varones que a las hembras en proporción 3 a 1. Después del primer año, la relación se invierte, predominando en las hembras en proporción de 4 a 6 /1. En servicios externos de pediatría aproximadamente el 20 % de las consultas son síndromes febriles, de los cuales entre el 5 y el 7 % es por IU.

El riñón del niño por debajo de 1 año está menos protegido por su estado de inmadurez; sus papilas son más vulnerables a la infección y al reflujo intrarrenal, lo cual, asociado a la falta de un desarrollo adecuado del sistema inmune y a la depresión neuromuscular fisiológica de las vías urinarias, propician que la infección y su complicación más temida, la cicatriz del parénquima renal, sea mucho más frecuente a esa edad.

El reflujo vesicoureteral está presente entre el 30 y el 50 % de niños que consultan por IU y en el 10 % se podrá encontrar algún tipo de dilatación obstructiva.

ETIOPATOGENIA

La infección urinaria resulta de la interacción entre la virulencia del huésped (germen) y los mecanismos de defensa del hospedero.

El germen más común es la *E. coli* (80 %) y con menor frecuencia otros como *Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter y Enterococo.*

La agresividad de estos gérmenes denominados enterobacterias dependen de los llamados factores de virulencia como son:

- La adherencia bacteriana mediante las fimbrias, que son prolongaciones citoplasmáticas que reaccionan químicamente con acúmulos de glucolípidos, que se encuentran en la superficie del urotelio denominadas zonas de adherencia.
- La endotoxina o antígeno O que disminuye la peristalsis.
- La hemolisina, que lisa los eritrocitos y produce poros en las células del urotelio.
- Las ureasas bacterianas, que desdoblan la urea, produciendo fosfatos amónico-magnesianos que alcalinizan la orina.
- La drogo-resistencia natural o adquirida, a través de los plásmidos, que son fragmentos de DNA, que se trasmiten de una especie a otra y de un germen a otro, confiriéndole la capacidad de degradar enzimáticamente a diversos antibióticos.

Otros factores invocados son el factor citotóxico necrotizante y el aerobactin, que capta hierro y estimula el crecimiento bacteriano.

Por otro lado, las defensas del hospedero pueden presentar deficiencias que constituyen factores predisponentes para la infección pudiendo ser locales: al nivel del tracto urinario, y generales: de carácter sistémico. Los factores locales pueden ser:

- Estructurales, como son el reflujo vesicoureteral, la obstrucción y las disgenesias (ectopia, riñón en herradura, etc.).
- Funcionales por hiperpresión dentro del tracto urinario.
- Inmunológicos, que estan dados por alteración en la inmunoactividad del urotelio (urotelio no secretor) y que se ha relacionado con la actividad antigénica de los grupos sanguíneos ABO.

Los factores predisponentes de tipo general son: la diabetes, la anemia y la depresión inmunológica sistémica. La constipación intestinal, por la disfunción vesical que produce, es un factor que se debe considerar. Se ha demostrado la importancia de la lactancia materna por la IGA que aporta.

CUADRO CLÍNICO

En la práctica, podemos considerar en el niño 2 grupos clínicos frecuentes: uno, el de la infección alta (pielonefritis) con crisis febril aguda de más de 38,5°C y otro, el de la infección baja (cistitis) afebril y con síntomas dismiccionales.

En casos de IU aguda por debajo de 2 meses puede no haber fiebre, con síntomas inespecíficos, como irritabilidad o letargia, anorexia y detención del peso. Ocasionalmente, el neonato puede presentar íctero y hepatoesplenomegalia. En el lactante de más de 2 meses predomina la forma entérica de la IU con fiebre, diarreas y a veces, orinas turbias con olor amoniacal y síntomas bajos asociados.

El cuadro clínico de la infección baja (cistitis) es más común en las niñas, a menudo precedida o asociada a una vulvitis aguda o a un episodio diarreico. Los síntomas característicos son: polaquiuria, micción imperiosa, ardor miccional, tenesmo, pujos y a veces dolor en hipogastrio; en la cistitis no hay fiebre.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico positivo se basa en el cuadro clínico ya descrito y en el urocultivo y la citura positivas; una cituria con más de 20 000 leucocitos con cilindros leucocitarios y bacterias, y un urocultivo con más de 100 000 colonias/ml de un solo germen son exponentes de IU.

Siempre es importante la práctica de la cituria junto con el urocultivo, pues podrá poner en evidencia la reacción inflamatoria características de la IU. Si el urocultivo es positivo, pero la cituria es negativa, se valorarán 3 posibilidades:

- Una bacteriuria asintomática.

- Una contaminación.
- Una infección en las primeras 24h de evolución cuando aún no se haya producido la reacción inflamatoria.

Si la cituria repetida a las 48h, vuelve a ser negativa (en ausencia de antibiótico), habrá que considerar las 2 primeras posibilidades.

La contaminación de la muestra es frecuente cuando la recogida de la orina se hace con bolsas colectoras; un urocultivo realizado tomando la orina de esta manera solo será fiable cuando es negativo. Para disminuir el riesgo de contaminación, es necesario hacer una higienización meticulosa del periné de la niña y del pene y el saco prepucial del varón, así como cambiar la bolsa colectora cada media hora si el niño no orina antes. El resultado de los urocultivos de muestras recogidas por chorro medio en niños que controlan su micción o por punción vesical o cateterismo en neonatos y lactantes, son más fiables. En casos de pielonefritis aguda, la eritrosedimentación y la proteína C reactiva pueden estar elevados, aunque no son específicos. En caso de dudas sobre la existencia de afectación renal parenquimatosa, la gammagrafía Tc. DMSA podrá evidenciarla, por la existencia de zonas de hipofijación del radiofármaco de instalación rápida; si esta imagen persiste 3 ó 4 meses después, se hará el diagnóstico de cicatriz renal.

En caso de neonatos y de lactantes que están recambiando a menudo la orina vesical, no se podrá aplicar estrictamente el conteo de Kass, por lo que un urocultivo con 50 000 colonias de *E. coli* con un cuadro sugerente y una cituria patológica, se considerará positivo.

El estudio ultrasonográfico del tracto urinario puede poner en evidencia alteraciones estructurales congénitas que predispongan a la infección. Si en la ultrasonografía se detecta dilatación del uréter y de la pelvis renal, la cistouretrografía miccional (CUGM) es obligada para descartar un reflujo de alto grado y si, no existe este, para diagnosticar un megauréter obstructivo.

La CUGM deberá realizarse cuando el urocultivo se negativice; es recomendable hacerla bajo quimioprofilaxis antibiótica. En neonatos y lactantes, si la ultrasonografia es normal puede diferirse la indicación de la CUGM, ya que en ausencia de síntomas miccionales, solo sería probable la existencia de un reflujo de bajo grado, continuando el régimen de profilaxis antibiótica hasta el año de edad, siguiendo después el control mensual con urocultivo y cituria por espacio de 6 meses más, de producirse una nueva crisis de IU la CUGM, será indicada.

Es importante desde el punto de vista pronóstico, realizar una gammagrafía (GG) Tc DMSA un año y medio después de la última crisis de IU para descartar alguna cicatriz que no se hubiese detectado con anterioridad.

EVOLUCIÓN, PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

La IU no asociada a anomalías estructurales o funcionales, tratada rápida y enérgicamente tiene una evolución satisfactoria y no debe dejar cicatriz. El 10 % de los niños con IU va a hacer cicatrices, de los cuales entre el 10 y el 15 % hará hipertensión arterial, sobre todo en casos bilaterales. Una demora en el tratamiento o una insuficiencia constituyen una fatal contribución para la formación de cicatrices. La pielonefritis crónica cicatrizal es una causa importante de insuficiencia renal terminal, especialmente si la infección se asocia a reflujo, obstrucción o hiperpresión. Un retardo pondoestatural a veces marcado, puede verse en algunos casos de pielonefritis crónica con insuficiencia tubular.

TRATAMIENTO

El tratamiento de un niño con IU aguda febril varía con la edad del paciente, el cuadro clínico y las condiciones socioeconómicas y culturales del medio familiar.

El neonato y el lactante pequeño deben ser ingresados para la administración parenteral de antibióticos y de soporte hidromineral de ser necesario; varias opciones que hay que considerar incluyen cefalosporinas, aminoglucósidos y aminopenicilinas, solas o en forma combinada, por ejemplo:

- Gentamicina o amikacina con ampicillina.
- Aminoglucósidos con cefalosporinas.
- Cefalosporinas de 3ra. generación sola (ceftriaxone).

Este tratamiento parenteral se mantendrá durante 5 días valorando la regresión clínica y bacteriológica, que indique que se puede pasar a la vía oral.

Los sulfamidados (sulfametoxazol y sulfisoxazol) no se administrarán hasta después de los 2 meses de vida, por inmadurez hepática de carácter enzimático, por lo que se usará temporalmente cefalexina o amoxicillina (sin ácido clavulánico).

En casos de neonatos y lactantes, después del tratamiento descrito para la crisis aguda y una vez negativizado el urocultivo, es recomendable la administración de drogas antibacterianas en dosis quimioprofiláctica, hasta que cumpla 1 año de edad y ya haya superado la fase de mayor vulnerabilidad (depresión inmunológica, inmadurez estructural y funcional, etc.), lo cual ayuda a evitar nuevas crisis de IU.

En niños mayores de 1 año, con una vía oral expedita, pueden administrarse los antibióticos de entrada, por ingestión, incluyendo la combinación con antibetalactamasas del tipo del ácido clavulánico o del

sulbactam. La infección baja será tratada con sulfamidados, nitrofurantoína, cefalexina, amoxicillina con ácido clavulánico o sin él y el ácido nalidíxico. Las quinolonas (ciprofloxacina) no serán administradas en niños prepuberales.

En todos los casos, será importante tratar la constipación intestinal si está presente. En lactantes y niños pequeños es importante una higiene perineal meticulosa, en la hembra (aseo de adelante hacia atrás, cambio frecuente del pañal, evitar baños de inmersión sobre todo si la niña ha defecado) y del saco prepucial en el varón. Se ha demostrado que la lactancia materna aporta IgA secretoria, que en alguna medida, ayuda a contrarrestar la depresión inmunológica de los primeros meses de vida. Se deberá asegurar un adecuado aporte hídrico y nos cercioraremos que los hábitos miccionales del niño son normales incluyendo la frecuencia miccional, la fuerza y el calibre del chorro urinario. En caso de existir factores predisponentes tales como reflujo, obstrucción, disfunción neurógena o depresión inmunológica, estos serán tratados convenientemente.

Quimioprofilaxis. Consiste en la administración de drogas antibacterianas en dosis correspondientes a la 1/3 parte de la dosis terapéutica total en una sola administración nocturna, aunque en casos de lactantes es aconsejable dividirla en 2 partes: mañana y noche; esta quimioprofilaxis se comenzará una vez negativizado el urocultivo.

En general, las características de las drogas antibacterianas que se deben usar para la quimioprofilaxis deben ser las siguientes:

- Que sean poco tóxicas.
- Que tengan buena concentración hística y urinaria.
- Que no alteren o muy ligeramente, la flora bacteriana intestinal y vaginal.
- Que tengan bajo costo.

Las drogas más utilizadas para este fin son: la combinación sulfametoxazol-trimetoprim, el trimetoprim solo y la nitrofurantoína; en forma limitada puede usarse la cefalexina. Se utiliza la quimioprofilaxis en:

- El reflujo vesicoureteral para evitar la infección complicante.
- Después de la crisis aguda de IU en neonatos y lactantes hasta la edad de 1 año.
- En casos de dilataciones potencialmente susceptibles de infectarse de acuerdo con las características del caso.
- En niños con régimen de cateterismo limpio intermitente.

Drogas antibacterianas más utilizadas en las IU en el niño

DROGAS	mg/kg/día	VíA	Intervalo/Hora
Sulfametoxazol	30-50	oral	C/8-12
Trimetopim	6-12	oral	C/8-12
Sulfisoxazol	150	oral	C/6
Nitrofurantoína	5-7	oral	C/8
Ac.nalidíxico	40-50	oral	C/6
Ampicillina	50-100	oral-i.v.	C/6
Amoxicillina	50-100	oral	C/8
Ticarcillina	50-100	i.m.	C/6
Gentamicina	4-7	i.m.-i.v.	C/8-12
Amikacina	15-20	i.m.	C/12-24
Ceftriaxone	50-100	i.m.-i.v.	C/24
Cefalexina	50-100	oral	C/8
Cefaclor	8	oral	C/12-24
Cefixima	8	oral	C/12-24
Cefotaxima	150	i.m.-i.v.	**C**/6-8
Ceftazidima	150	i.m.-i.v.	C/6-8

Enuresis

El término enuresis se define etimológicamente como la eliminación involuntaria de orina, pero clínicamente, consideramos la enuresis como la micción involuntaria cuando el niño duerme.

La enuresis puede ser primaria, cuando el niño nunca ha tenido control urinario, y secundaria, cuando se presenta la incontinencia después de un tiempo de control de más de 6 meses a 1 año. Aproximadamente el 15 % de niños normales son enuréticos a los 5 años de edad y a partir de esta, es que se considera una entidad patológica. Afecta más frecuentemente al sexo masculino.

La micción del lactante es espontánea; el 40 % de ellas se producen durante el sueño. En los primeros 3 años de vida, se va reduciendo el número de micciones, porque existe un incremento de la capacidad vesical relacionada con el crecimiento del niño, así también el control voluntario del esfínter estriado completa su desarrollo, generalmente a los 3 años de edad, y a su vez, el control volitivo del reflejo de la micción medular, por lo que a los 4 años aproximadamente la mayoría de los niños ya tienen control para inhibir voluntariamente las contracciones del detrusor (desaparecen las contracciones no inhibidas).

Además de la maduración del control vesical, en el niño normal, se requiere una disminución del volumen de orina nocturna, que es facilitada por la secreción de hormona antidiurética por la hipófisis.

CAUSA

La causa de por qué los niños enuréticos no se despiertan cuando tienen la vejiga llena no está bien precisada; se invocan múltiples factores, muchas veces combinados entre sí, como son el retraso en la maduración del sistema nervioso central, que se refleja en los estudios urodinámicos por la presencia de contracciones vesicales no inhibidas, esto representa el patrón de la micción infantil, que tiende a mejorar y remitir con el desarrollo del niño, no siendo así en el enurético, en que su maduración es retardada.

Las disfunciones neurovesicales conllevan a una disminución de la capacidad vesical de aproximadamente 50 % de lo normal, sin embargo, en estudios urodinámicos bajo anestesia, realmente esta no está disminuida, lo que demuestra que este trastorno no es orgánico sino funcional. También se ha demostrado hiperactividad vesical en estudios urodinámicos realizados durante el sueño a niños enuréticos.

Referente a los factores genéticos, tiende a manifestarse en familias, demostrándose que cuando uno o ambos progenitores habían padecido de enuresis, este trastorno se presentaba en el 77 % de los hijos, si era en uno de los padres en el 44 % y si en ninguno de los 2, en el 15 %. En gemelos, es probable que si uno es enurético el hermano también lo sea.

En los estudios de los patrones de sueño de los enuréticos, se demostró sueño profundo, pero en estudios controlados, indicaron que podía ser un defecto al despertar. En niños normales, los estudios demostraron que no se debía a sueño profundo, por lo que todas estas observaciones no tienen un valor significativo.

Es probable la existencia de trastornos emocionales en niños con enuresis, como son el estrés familiar que puedan causarla, pero la mayoría de los enuréticos no tienen alteraciones de este tipo, sino la enuresis es la que crea los trastornos psicológicos por mal manejo familiar como son la burla, la humillación, o el castigo.

La generalidad de los niños enuréticos monosintomáticos no presentan alteraciones orgánicas del tracto urinario que la justifiquen.

Estudios de EEG en niños con enuresis han demostrado disfunciones cerebrales leves, que indican retardo en la maduración del sistema nervioso central.

La secreción deficitaria nocturna de hormona antidiurética por la hipófisis ha sido señalada como causa de enuresis, ya que la vejiga tiene que manejar grandes volúmenes de orina que pone en crisis el mecanismo de continencia durante el sueño.

Entre otros factores se señala la alergia alimenticia, que puede provocar hiperactividad y disminución de la capacidad vesical funcional.

CUADRO CLÍNICO

El niño viene a consulta porque se orina dormido con una gran preocupación personal y familiar, que puede ocasionar trastornos emocionales, como sentimiento de inseguridad o de culpa por mal tratamiento familiar.

El examen físico casi siempre es negativo, aunque se debe precisar alteraciones de columna lumbosacra o alteraciones óseas de las extremidades, que pueden ayudar a descartar enfermedades neurológicas; muchas veces, solo se detectan lesiones dermatológicas en genitales por la humedad de la orina.

DIAGNÓSTICO

Se realizará un interrogatorio cuidadoso sobre cuándo comenzó la enuresis, cómo ha sido el control urinario, cómo es la evacuación vesical del niño, si hay antecedentes familiares de enuresis, precisando la existencia de trastornos emocionales que desestabilicen al niño y la presencia de enfermedades neurológicas y de encopresis.

El examen físico urológico puede ser negativo y el examen neurológico puede revelar alteraciones de columna lumbosacra o extremidades inferiores.

Se indicará parcial de orina y urocultivo, así como ecografía renal y vesical, precisando el vaciamiento de la vejiga. Se realizará rayos X de columna lumbosacra para buscar espina bífida oculta u otras alteraciones óseas. Las pruebas urodinámicas pueden ser de gran utilidad cuando, a pesar del tratamiento adecuado y en pacientes que llegan a la adolescencia, no se tienen buenos resultados, demostrando en alguno de estos casos, inestabilidad del músculo detrusor.

EVOLUCIÓN Y COMPLICACIONES

El índice de resolución espontánea es del 15 % por año. El 90 % de los niños enuréticos son completamente continentes a los 15 años, lo que habla, en general, de una evolución satisfactoria.

Las complicaciones que se presentan son los trastornos psicológicos que trae la enuresis en sí, asociado a un mal tratamiento familiar de un niño que no quiere orinarse, como son la burla, la humillación, el castigo. La

prolongación de la enuresis hasta la adolescencia, a pesar de un adecuado cuidado, también puede acarrear estos trastornos psicológicos.

TRATAMIENTO

Existen 2 modalidades de tratamiento, el farmacológico y el dirigido a la modificación de la conducta. El tratamiento farmacológico consiste en:

- Antidepresivos tricíclicos: probablemente sea el más efectivo y ampliamente estudiado de todos los antienuréticos. La imipramina cura a más del 50 % de los pacientes con enuresis y mejora al otro 15 al 20 % de ellos, pero la interrupción brusca de la medicación produce recidivas de hasta del 60 % de los casos; otros antidepresivos que son utilizados son nortriptilina, amitriptilina y la desipramina. La imipramina parece tener efecto *a* y *B* adrenérgico periférico aumentando la resistencia uretral y la capacidad vesical, así como un efecto antiespasmódico sobre la musculatura vesical lisa. Es un estimulante del sistema nervioso central y actúa sobre los patrones del sueño. La dosis es 25 mg en los menores de 8 años y 50 mg en los mayores, 1h antes de acostarse (1 a 2 mgkg/día).
- Anticolinérgicos: son útiles para abolir las contracciones vesicales no inhibidas, así como efectivos en pacientes con hiperactividad vesical. Se recomienda el bromuro de propantelina a dosis de 1 a 2 mg kg/día, así como el cloruro de oxibutinina a dosis de 0,4 a 0,8 mgkg/día.
- Agentes que disminuyen la producción de orina durante la noche: regulan la hormona antidiurética, como la desmopresina (análogo de la vasopresina), que se usa por vía intranasal a dosis de 20 a 40 ug durando su efecto de 7 a 10h. Suele dar buenos resultados, aunque una vez suspendido el tratamiento puede dar recurrencia en la mayoría de los niños.

En cuanto a los métodos de modificación de la conducta tenemos:

- Entrenamiento vesical: consiste en aumentar progresivamente el tiempo entre micciones para aumentar la capacidad vesical; este método combinado con la alarma urinaria suele dar buenos resultados.
- Alarma urinaria: es un dispositivo transitorizado fijado al cuello o la muñeca del niño conectado a su vez a la ropa interior, que a las primeras gotas de orina se activa y despierta al niño, el cual inhibe el comienzo de la micción, creándose así un reflejo condicionado; su uso se prolonga de 4 a 6 meses.
- Refuerzo de la responsabilidad del paciente: requiere que el niño y sus familiares se motiven y cooperen; el propio niño llevará un registro de los resultados obtenidos cuando no se orine y logrará una recompensa de sus familiares.
- Diversos tratamientos como la hipnoterapia y la psicoterapia se han llevado a cabo en niños con trastornos emocionales con buena efectividad. En medicina tradicional, se han usado la acupuntura y la terapia floral como modalidades terapéuticas. La estimulación eléctrica del suelo perineal también se ha utilizado en pacientes enuréticos. La regulación de la ingesta de líquidos después de las 6 de la tarde ha sido señalada, combinada con otros tipos de tratamientos; obteniéndose buenos resultados.

Bibliografía

González, Edmond T., Bauer, StuartB, Pediatric Urology Practice, Lippincot Williams and Wilkin, Baltimore 1999.

Walsh, Patrick C, Retik, Alan B. Pediatric Urology, Campbell´s Urology W.Saunders Co, Séptima Edición, vol.2 cap. 58-60 Philadelphia, 1998.

Elder, Jack S, Pediatric Urology for the General Urologist, Igaku-Shoin Medical Publisher New York, 1996.

Kelalis-King and Belman "Clinical Pediatic Urology", tercera edición. W.Saunders Co.vol.1 cap. 15 USA, 1992.

Becker Niki, Auner Ellis "Congenital Nefropathies and Uropathies", Pediatric Clinics of North América vol. 42 no 6 Dic., 1995.

Stephen S. Douglas F, Smith Durham E, "Congenital Anomalies of the Urinary and Genital Tracts", Isis Medical Media Ld. Cap. 13, Oxford U.K., 1996.

J.Leon González, V.García N.A. Hernández y Col. "Estudio de la Función Renal en Niños Diagnosticados de Ectasia Piélica en el primer año de vida.", Anales Españoles de Pediatria, Vol. 54, no. 5, 2001.

Stphen S, Douglas F, Smith, Durham E, "Congenital Anomalies of the Urinay and Genital Tracts", Isis Medical Media Ld. Cap. 18, Oxford U K, 1996.

Shapiro, Ellen, Elder, Jack S, "The Office Management of Recurrent Urinary Trac infection and Vesicoureteral Reflux in Clidren", Urologic Clinics of NorthAmerica, vol 25 no 4 Philadelphia, 1998.

Walsh, Patrick C, Retik, Alan B, "Pediatric Urology", Campbells Urology W.Saunders Co. 8va edición vol 2 cap 61, Philadelphia, 2002.

Elder, jack S, "Pediatric Urology for the General Urologist", Igaku-Shoin Medical Publishers, New York, 2000.

Kelais- King and Belman "Clinical Pediatric Urology", tercera edición, W. Saunders Co. Vol.1 Cap. 14 USA, 1999.

Shapiro, Ellen, Elder, Jack S, "The Office Management of Recurrent Urinary Trac infection and Vesicoureteral Reflux in Clidren", Urologic Clinics of NorthAmerica, vol 20 no 6 Philadelphia, 1999.

Walsh, Patrick C, Retik, Alan B, "Pediatric Urology", Campbells Urology W.Saunders Co. 8va. edición vol 2 cap 67, Philadelphia, 2002.

Elder, jack S, "Pediatric Urology for the General Urologist", Igaku-Shoin Medical Publishers, New York, 2002.

Kelais- King and Belman "Clinical Pediatric Urology", 5ta edición, W. Saunders Co. Vol.1 Cap. 14 USA, 2001.

Louis J Wajcik, and George W Kaplan "The Office Management of the Wet Child", Urologic Clinics Northamerica vol 25 no 4 Philadelphia, 1998.

Walsh, Retik, Vaughan and Wein, "Pediatric Urology", Campbells Urology, W.B.Saunders co. , 8va edición vol. 2 cap. 66, 2002.

Jack S. Elder, "Treatment and Evaluation of Nocturnal Enuresis", Igaku-Shoin Medical Publishers New York, 1996.

Ritchey M.L.Sinha A. Di Pietro M.A. "Significance of Spina Bifida Occulta in Children with Enuresis", J. Urology, 44:152, 1994.

Stephen A. Koff, "Campbells Urology", W.B. Saunders, Co sexta edición vol. 2 cap. 41 1994.

R.Butler and A.Stemberg, "treatment of Childhood Nocturnal Enuresis an examination of clinically relevant principles" , B.J.U. International, 88;563, 2001.

Kelalis, King and Belman, "Clinical Pediatric Urology", W Saunders Co. Terecera edición vol. 1 cap 11, 1992.

González Edmond T, Bauer, Stuart B, "Pediatric Urology Practice", Lippincot Williams and Wlkin, cap. 30 , Baltimore, 1999.

Walsh, Patrick C, Retik, Alan B, "Campbells Urology" W. Saunders Co., 8va edición vol. 2 cap.72, Philadelphia, 2002.

Walsh, Retik, Vaughan-Wein. "Campbells Urology", 8va edición vol. 3, 2004

DF. Thomas, "Hypospadiology. Science and surgery" BJVInT erhatimal, vol. 8 cap.470, 2004.