

Sección 1

Manifestaciones clínicas de las enfermedades gastrointestinales

Capítulo 331

Fenómenos fisiológicos del aparato digestivo

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

La función gastrointestinal varía con el grado de madurez; lo que es un fenómeno fisiológico en el recién nacido o lactante podría ser un síntoma patológico en una edad más avanzada. El feto ya es capaz de deglutar líquido amniótico a las 12 semanas de gestación, pero la succión con fines nutritivos del recién nacido se desarrolla hacia las 34 semanas de edad gestacional. Los movimientos faríngeos y orales coordinados necesarios para la deglución de alimentos sólidos se desarrollan durante los primeros meses de vida. Antes de ese momento, el impulso de la lengua es hacia arriba y hacia fuera para extraer la leche del pezón en vez de hacia atrás, lo que empuja los sólidos hacia la entrada esofágica. Hacia el primer mes de vida, los lactantes muestran preferencia por los alimentos dulces y salados. El interés del lactante por los sólidos aumenta hacia los 4 meses. La recomendación de iniciar los alimentos sólidos hacia los 6 meses está basada en conceptos nutricionales y culturales más que en la maduración del proceso de deglución (v. cap. 56). En los lactantes es habitual la aerofagia mientras maman o toman el biberón, y se les ayuda a eructar para prevenir así la distensión gástrica por aire.

En la cavidad oral se pueden observar diversas variaciones anatómicas normales. Un **frenillo lingual excesivamente corto** («anquilosis») puede preocupar a los padres, pero es infrecuente que interfiera con la lactancia materna o con biberón, con la alimentación o con el habla, y generalmente no requiere ningún tratamiento. La presencia de **surcos en la superficie** de la lengua (lengua geográfica o escrotal) suele ser un hallazgo normal. Una **úvula bifida** puede ser aislada, aunque en ocasiones se asocia con una hendidura submucosa del paladar blando (fig. 331.1).

La **regurgitación**, que se debe al reflujo gastroesofágico, se observa con frecuencia en el primer año de vida. El retorno involuntario del contenido gástrico a la boca o fuera de ella en general es de escaso volumen, pero también puede ser una regurgitación más enérgica. El volumen suele ser de alrededor de 15-30 ml, aunque en ocasiones es mucho mayor. En la mayoría de casos es un cuadro benigno que coloquialmente los pediatras denominan «el vomitador feliz», aunque posiblemente hambriento. Estos episodios pueden producirse desde una hasta varias veces al día. La regurgitación se resuelve de forma espontánea en el 80% de los niños a los 6 meses y en el 90% cuando tienen 12 meses. Si aparecen complicaciones o persiste la regurgitación, el reflujo gastroesofágico se considera patológico, más que una simple consecuencia del desarrollo, y en este caso está justificada su valoración y tratamiento posterior. Las complicaciones del reflujo gastroesofágico son problemas del desarrollo, neumopatías (apnea o neumonía por aspiración) y la esofagitis con sus secuelas (v. caps. 349 y 350).

Los lactantes y los niños pequeños pueden ser remilgados con la comida, lo que es motivo de preocupación para sus padres. Un niño pequeño es capaz de comer de forma insaciable o negarse a tomar alimentos durante una comida. Los niños pequeños tienen tendencia a tomar solamente ciertos alimentos. Es preciso que los padres valoren la ingesta de alimentos en conjunto a lo largo de varios días y que no se preocupen por una comida concreta. El primer año

de vida y la adolescencia son períodos de crecimiento rápido; los elevados requerimientos de nutrientes para el crecimiento pueden asociarse con un apetito voraz. La disminución del apetito del niño pequeño y en edad preescolar suele preocupar a sus padres, acostumbrados al mayor consumo de alimentos durante el primer año de vida. La demostración de un crecimiento apropiado para la edad en una curva de crecimiento disipará la preocupación parental.

El número, el color y la consistencia de las heces pueden presentar grandes variaciones en el mismo lactante y entre lactantes de la misma edad sin que exista para ello una explicación clara. El meconio es un líquido viscoso, estéril, que representa la primera emisión de heces tras el parto en las primeras 48 horas de vida. Cuando se inicia la lactancia, el meconio es sustituido por heces de transición de color pardo-verdoso que a menudo contienen fragmentos más sólidos; a los 4-5 días las heces son de carácter lechoso, de color marrón-amarillento. La frecuencia de la deposición es muy variable en los lactantes sanos y puede oscilar entre ninguna y 7 veces al día. En los alimentados al pecho la frecuencia es mayor, pero de menor volumen y al principio más líquida (heces de transición), y a las 2-3 semanas la deposición es más blanda y menos frecuente. Algunos lactantes pueden tener una deposición cada 1-2 semanas y, acto seguido, iniciar un ritmo de deposiciones más regular. El color de las heces tiene escasa importancia, excepto por la presencia de sangre o por la ausencia de bilirrubina (blanco-grisáceo). La presencia de materia vegetal, como guisantes o maíz, en las heces de un niño pequeño que ya ingiere sólidos es una situación normal y sugiere una masticación deficiente, no una malabsorción. Un patrón de heces líquidas cuya frecuencia es intermitente, conocido como **diarrea del niño pequeño**, se observa con frecuencia entre el primer y tercer año de vida. Estos niños, cuyo crecimiento por otra parte es normal, en general toman un exceso de bebidas dulces. De forma característica, la emisión de estas heces es diurna, pero no nocturna. Estos niños beben demasiados líquidos; la diarrea se resuelve al limitar el consumo de bebidas dulces y aumentar el contenido de grasas en la alimentación.

Con frecuencia, en lactantes y niños pequeños se observa un abdomen protuberante, en especial tras comidas copiosas. Esto se debe a la combinación de la debilidad de la musculatura abdominal, órganos abdominales de tamaño relativamente grande y postura lordótica. Durante el primer año de vida es frecuente la palpación del hígado 1-2 cm por debajo del reborde costal derecho. El hígado sano tiene una consistencia blanda y su tamaño normal para la edad se basa en los valores obtenidos mediante percusión. El lóbulo de Riedel, una delgada proyección, es una variante normal del lóbulo hepático derecho, palpable muy por debajo del reborde costal derecho. También puede ser normal palpar la punta blanda del bazo. En los niños pequeños y delgados se puede palpar fácilmente la columna vertebral y cualquier estructura suprayacente puede confundirse con una masa. Es perceptible la pulsación de la aorta. En el cuadrante inferior izquierdo se pueden palpar las heces en el colon descendente o sigma.

La **pérdida de sangre** por el aparato digestivo siempre es patológica, pero la sangre digerida puede malinterpretarse como una hemorragia digestiva. El lactante puede ingerir sangre de la madre en el momento del parto o más adelante, en los niños alimentados al pecho, si la madre presenta una hemorragia cerca del pezón. La hemorragia de origen nasal u orofaríngeo se suele confundir con una hemorragia digestiva (v. cap. 124.4). Los colorantes rojos de las bebidas y de los alimentos sólidos pueden teñir de ese color las heces, pero no producen un resultado positivo en la prueba para la detección de sangre oculta.

La **ictericia** es frecuente en los recién nacidos, sobre todo en los prematuros, y habitualmente se debe a la incapacidad del hígado inmaduro para conjugar la bilirrubina, lo que causa un aumento de la bilirrubina indirecta (v. cap. 123.3). El aumento persistente de los niveles de bilirrubina indirecta en los niños alimentados al pecho puede deberse a la ictericia inducida por la lactancia materna, que en general es un cuadro benigno en los lactantes a término. Una hiperbilirrubinemia directa es patológica y sugiere una hepatopatía, aunque en los lactantes puede ser el resultado de una infección extrahepática (infección del tracto urinario). La bilirrubina directa debe representar el 15-20% de la bilirrubina total sérica. La hiperbilirrubinemia directa puede suceder a la hiperbilirrubinemia indirecta, ya que el hígado convierte el exceso de bilirrubina indirecta en directa y el paso limitante de la velocidad en la excreción de bilirrubina cambia desde la glucuronidación de bilirrubina por la excreción de bilirrubina directa en los conductos biliares. La hiperbilirrubinemia indirecta, que se observa con frecuencia en los



Fig. 331.1 Hendidura submucosa palatina clásica con la tríada de úvula bifida (flecha grande), surco a lo largo de la línea media del paladar blando (puntas de flecha) y una escotadura en el borde posterior del paladar duro (flecha pequeña). El surco de la línea media se denomina en ocasiones zona pelúcida, lo que refleja el carácter translúcido de esta área en algunos pacientes. (De Hasan A, Gardner A, Devlin M, Russell C: Submucous cleft palate with bifid uvula. J Pediatr 165:872, 2014.)

recién nacidos sanos, suele causar una coloración dorado-amarillenta de la esclerótica y piel, mientras que la hiperbilirrubinemia directa produce un tono verde-amarillento. El grado de ictericia no siempre se correlaciona directamente con la concentración sérica de bilirrubina. Una elevación de la bilirrubina sérica total requiere una evaluación más detallada, el fraccionamiento de la bilirrubina (directa e indirecta) y un seguimiento constante. La Academia Americana de Pediatría ha publicado guías sobre la evaluación y el tratamiento de la ictericia neonatal y sobre el modo de seguir la hiperbilirrubinemia, para identificar las causas de unas elevaciones atípicas de la bilirrubina y el modo de evitar las complicaciones. Una elevación atípica de la bilirrubina no conjugada se asocia con un riesgo de encefalopatía y de kernicterus. Las elevaciones de la bilirrubina conjugada se revisan en el capítulo sobre colestasis (v. cap. 383.1).

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 332

Signos y síntomas principales de las enfermedades del aparato digestivo

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

Las enfermedades de los órganos extragastrointestinales pueden causar signos y síntomas similares a los de los trastornos gastrointestinales (GI), y se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial (tabla 332.1). En los niños con un crecimiento y desarrollo normales el tratamiento se podrá iniciar sin una valoración formal, basado en un diagnóstico de presunción tras obtener la anamnesis y la exploración física. La escasa ganancia ponderal o la pérdida de peso con frecuencia tienen un significado patológico y precisan un estudio más detallado.

DISFAGIA

La dificultad para tragar se denomina *disfagia*. La deglución dolorosa se denomina **odinofagia**. El **globo** es la sensación de «nudo en la garganta» y no tiene una etiología clara. La deglución es un proceso complejo que se

Tabla 332.1 Algunas causas extradigestivas de síntomas gastrointestinales en niños

ANOREXIA

Enfermedad sistémica: inflamatoria, neoplásica
Alteración cardiorrespiratoria
Iatrogénica: tratamiento farmacológico, dietas terapéuticas
poco apetitosas
Depresión
Anorexia nerviosa

VÓMITOS

Errores congénitos del metabolismo
Fármacos: eritromicina, quimioterapia, antiinflamatorios
no esteroideos, marihuana
Hipertensión intracraneal
Tumor cerebral
Infección del tracto urinario
Láberintitis
Insuficiencia suprarrenal
Embarazo
Psicógenas
Migraña abdominal
Envenenamientos/toxinas
Nefropatías

DIARREA

Infección: otitis media, infección del tracto urinario
Uremia
Fármacos: antibióticos, cisaprida
Tumores: neuroblastoma
Pericarditis
Insuficiencia suprarrenal

ESTREÑIMIENTO

Hipotiroidismo
Espina bifida
Retraso del desarrollo
Deshidratación: diabetes insípida, lesiones tubulares renales
Fármacos: opiáceos
Saturnismo
Botulismo del lactante

DOLOR ABDOMINAL

Pielonefritis, hidronefrosis, cólico renal
Neumonía (lóbulo inferior)
Enfermedad pélvica inflamatoria
Porfiria
Enfermedad de Fabry
Angioedema
Endocarditis
Migraña abdominal
Fiebre mediterránea familiar
Malos tratos o abuso sexual
Lupus eritematoso sistémico
Fobia a la escuela
Crisis drepanocítica
Discitis vertebral
Absceso del psoas
Osteomielitis pélvica o miositis
Fármacos

DISTENSIÓN O MASA ABDOMINAL

Ascitis: síndrome nefrótico, neoplasia, insuficiencia cardiaca
Masa o lesión ocupante de espacio: tumor de Wilms, hidronefrosis, neuroblastoma, quiste mesentérico, hepatoblastoma, linfoma
Embarazo

ICTERICIA

Enfermedad hemolítica
Infección del tracto urinario
Sepsis
Hipotiroidismo
Panhipopituitarismo

Tabla 332.2 Causas de disfagia orofaríngea**ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES**

- Parálisis cerebral
- Tumores cerebrales
- Enfermedades cerebrovasculares/ictus
- Malformación de Chiari
- Poliomielitis y síndromes pospoliomielitis
- Esclerosis múltiple
- Miositis
- Dermatomiositis
- Miastenia grave
- Distrofias musculares
- Síndrome de distonía adquirido o hereditario
- Disautonomía

ENFERMEDADES METABÓLICAS Y AUTOINMUNES

- Hipertiroidismo
- Lupus eritematoso sistémico
- Sarcoidosis
- Amiloidosis

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

- Meningitis
- Botulismo
- Difteria
- Enfermedad de Lyme
- Neurosífilis
- Infecciones víricas: poliomielitis, virus Coxsackie, herpes, citomegalovirus

LESIONES ESTRUCTURALES

- Inflamatorias: absceso, faringitis
- Membrana congénita
- Barra del cricofaríngeo
- Problemas dentales
- Lesiones cutáneas ampollosas
- Síndrome de Plummer-Vinson
- Divertículo de Zenker
- Compresión extrínseca: osteofitos, ganglios linfáticos, inflamación tiroidea, arteria subclavia derecha aberrante (disfagia lusoria)

OTRAS

- Lesión corrosiva
- Efectos secundarios de los fármacos
- Posquirúrgica
- Posradioterapia

Adaptada de Gasiorowska A, Faas R: Current approach to dysphagia. Gastroenterol Hepatol 5(4):269–279, 2009.

inicia con la masticación y la lubricación de la comida en la boca donde se forma el bolo alimenticio. Éste es propulsado a la faringe por la lengua. La fase faríngea de la deglución es rápida y en ella intervienen mecanismos protectores que impiden la entrada del alimento a las vías respiratorias. La epiglotis desciende sobre la laringe, mientras que el paladar blando se eleva apoyándose sobre la pared nasofaríngea; hay una apnea transitoria mientras el esfínter esofágico superior se abre para permitir el paso del bolo al esófago. En el esófago, la contractilidad muscular coordinada peristáltica propulsa el bolo hacia el estómago. El esfínter esofágico inferior se relaja poco después de que lo haga el esfínter esofágico superior, de manera que los líquidos dejan rápidamente el esófago y entran en el estómago sin resistencia.

La disfagia se clasifica como orofaríngea y esofágica. En la **disfagia orofaríngea** está afectado el tránsito del bolo desde la cavidad oral al esófago (también se denomina *disfagia de tránsito*). Afecta a los músculos estriados de la boca, la faringe y el esfínter esofágico superior. Las enfermedades neurológicas y musculares se asocian a disfagia orofaríngea (tabla 332.2). Las malformaciones de Chiari, el síndrome de Russell-Silver y el síndrome de maullido de gato pueden presentarse con disfunción del esfínter esofágico superior, que se manifiesta por disfagia con los sólidos. Su complicación más grave es la aspiración que conlleva riesgo para la vida.

En el tránsito de los alimentos hasta la parte superior del esófago está implicada una compleja secuencia de procesos neuromusculares. Las anomalías de los músculos que participan en el proceso de ingestión y de su inervación, fuerza o coordinación se asocian a disfagia del tránsito en lactantes y niños. En estos casos, el problema orofaríngeo suele formar parte de un problema neurológico o muscular más generalizado (botulismo,

Tabla 332.3 Causas de disfagia esofágica**NEUROMUSCULARES**

- Esofagitis eosinofílica
- Acalasia del cardias
- Espasmo esofágico difuso
- Esclerodermia

ERGE**LESIONES INTRÍNSECAS**

- Cuerpos extraños, incluyendo pastillas
- Esofagitis: ERGE, esofagitis eosinofílica, infecciones
- Estenosis: lesión corrosiva, inducida por pastillas, péptica
- Membranas esofágicas
- Anillos esofágicos
- Divertículos esofágicos
- Neoplasias
- Enfermedad de Chagas

LESIONES EXTRÍNSECAS

- Compresión vascular
- Lesión mediastínica
- Osteocondritis cervical
- Anomalías vertebrales

ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Adaptada de Gasiorowska A, Faas R: Current approach to dysphagia. Gastroenterol Hepatol 5(4):269–279, 2009.

difteria, enfermedad neuromuscular). Las lesiones dolorosas de la cavidad oral, como la estomatitis vírica o un traumatismo, interfieren con la ingestión. En caso de congestión u obstrucción nasal, la necesidad de respirar afecta negativamente a la succión. Aunque es previsible que las anomalías graves estructurales, dentales y salivales induzcan dificultades, la ingestión transcurre de modo relativamente satisfactorio en la mayoría de niños si tienen hambre.

La **disfagia esofágica** se produce cuando existen dificultades para que el bolo pase por el esófago. La disfagia esofágica puede ser consecuencia de enfermedades neuromusculares o de una obstrucción mecánica (tabla 332.3). Los trastornos primarios de la motilidad que causan una alteración de la función peristáltica y disfagia son poco frecuentes en los niños. La esofagitis eosinofílica puede presentarse con disfagia esofágica. La acalasia es un trastorno de la motilidad esofágica con imposibilidad de relajar el esfínter esofágico inferior, muy poco frecuente en los niños. La motilidad del tercio distal del esófago está alterada tras la corrección quirúrgica de una fistula traqueoesofágica o la acalasia. Las anomalías de la motilidad pueden asociarse a las collagenopatías. La obstrucción mecánica puede ser intrínseca o extrínseca. Los defectos estructurales intrínsecos pueden ser un obstáculo fijo del paso del bolo por una disminución de la luz esofágica debida a una estenosis, membrana o tumor. La obstrucción extrínseca se debe a compresión por anillos vasculares, lesiones mediastínicas o anomalías vertebrales. Los defectos estructurales suelen provocar mayor disfagia para sólidos que líquidos. En los lactantes la membrana esofágica, un vestigio traqueobronquial o un anillo vascular pueden provocar disfagia. Las estenosis esofágicas secundarias a esofagitis (reflujo gastroesofágico crónico, esofagitis eosinofílica e infecciones crónicas) en ocasiones debutan con disfagia como primera manifestación. Los cuerpos extraños en el esófago y las estenosis secundarias a la ingestión de cáusticos también provocan disfagia. El anillo de Schatzki, un fino anillo de mucosa cerca del esfínter esofágico inferior, es otra causa mecánica de disfagia recurrente poco frecuente en niños.

Cuando la disfagia se asocia con un retraso del tránsito esofágico, el paciente es capaz de indicar el nivel torácico donde acontece, pero, en general, el paciente localiza los síntomas esofágicos en la escotadura supraesternal. Cuando un paciente señala este punto, la impactación puede encontrarse en cualquier lugar del esófago.

REGURGITACIÓN

La regurgitación es el movimiento involuntario del contenido gástrico hacia el esófago y la cavidad oral. No se asocia a síntomas y los lactantes con regurgitación suelen mostrarse hambrientos inmediatamente después de un episodio. El esfínter esofágico inferior impide el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago. La regurgitación es el resultado del reflujo gastroesofágico a través de un esfínter esofágico inferior incompetente o, en el caso de los lactantes, inmaduro. A menudo es un proceso del desarrollo que se resuelve

Tabla 332.4 Diagnóstico diferencial de los vómitos durante la infancia

LACTANTES	NIÑOS	ADOLESCENTES
FRECUENTES		
Gastroenteritis Reflujo gastroesofágico Sobrealimentación Obstrucción anatómica* Infección sistémica† Síndrome de tos ferina Otitis media	Gastroenteritis Infección sistémica Gastritis Ingestión de tóxicos/envenenamiento Síndrome de tos ferina Medicación Reflujo (ERGE) Sinusitis Otitis media Obstrucción anatómica* Esofagitis eosinofílica	Gastroenteritis ERGE Infección sistémica Ingestión de tóxicos/envenenamiento/marihuana Gastritis Sinusitis Enfermedad inflamatoria intestinal Apendicitis Migrña Embarazo Medicaciones Abuso de ipecacuana/bulimia Conmoción
INFRECUENTES		
Síndrome adrenogenital Errores congénitos del metabolismo Tumor cerebral (aumento de la presión intracranial) Hemorragia subdural Intoxicación alimentaria Rumiación Acidosis tubular renal Obstrucción de la unión pelviureteral Seudoobstrucción	Síndrome de Reye Hepatitis Úlcera péptica Pancreatitis Tumor cerebral Aumento de la presión intracranial Enfermedad del oído medio/laberintitis Quimioterapia Acalasia Vómitos cíclicos (migrña) Estenosis esofágica Hematoma duodenal Errores congénitos del metabolismo Seudoobstrucción Gastroparesia	Síndrome de Reye Hepatitis Úlcera péptica Pancreatitis Colecistitis Tumor cerebral Aumento de la presión intracranial Conmoción Enfermedad del oído medio/laberintitis Quimioterapia Vómitos cíclicos (migrña) Cólico biliar Cólico renal Porfiria Cetoacidosis diabética Insuficiencia suprarrenal Seudoobstrucción Tumor intestinal Gastroparesia Acalasia Síndrome de la arteria mesentérica superior Síndrome de obstrucción intestinal distal

*Incluye malrotación, estenosis pilórica, invaginación, enfermedad de Hirschsprung, adherencias y hernias.

†Meningitis, sepsis.

ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

con la madurez. La regurgitación se debe diferenciar de los vómitos, que implican un proceso reflejo activo con un diagnóstico diferencial extenso ([tabla 332.4](#)).

ANOREXIA

Anorexia significa la ausencia prolongada de apetito. Los centros del hambre y de la saciedad se localizan en el hipotálamo; al parecer, es probable que los nervios aferentes del trácto GI y que llegan a estos centros cerebrales sean elementos responsables importantes de la anorexia que caracteriza a muchas enfermedades gástricas e intestinales (v. cap. 60). La distensión del estómago y del tercio superior del intestino delgado estimula la saciedad y este estímulo es transmitido por aferentes sensoriales que son sobre todo abundantes en el tercio superior del intestino. Los quimiorreceptores intestinales, estimulados por la absorción de nutrientes, también transmiten los impulsos aferentes hasta los centros del apetito. Los impulsos llegan al hipotálamo desde los centros superiores del sistema nervioso central (SNC), influidos posiblemente por el dolor o el trastorno emocional de una enfermedad intestinal. Otros factores reguladores son las hormonas, la leptina y la glucemia, que a su vez son un reflejo de la función intestinal (v. cap. 60).

VÓMITOS

El vómito es un proceso reflejo coordinado que puede estar precedido por el aumento de la salivación y que se inicia con arcadas involuntarias. El descenso violento del diafragma y la contracción de los músculos abdominales y relajación del cardias gástrico expulsan el contenido gástrico al esófago. El proceso está coordinado por el centro del vómito localizado en el bulbo raquídeo, que se encuentra influido directamente por la inervación aferente e indirectamente por la zona gatillo quimiorreceptora y por los centros

superiores del SNC. Muchos procesos agudos y crónicos pueden causar vómitos (v. [tablas 332.1 y 332.4](#)).

Los vómitos inducidos por obstrucción del trácto GI probablemente están mediados por los nervios aferentes viscerales intestinales que estimulan el centro del vómito ([tabla 332.5](#)). Si la obstrucción se produce por debajo de la segunda porción del duodeno, el vómito suele estar teñido de bilis. El vómito puede teñirse también de bilis si es recurrente en ausencia de obstrucción cuando el contenido duodenal refluye hacia el estómago. Las lesiones no obstructivas del aparato digestivo también pueden causar vómitos; comprenden enfermedades del tercio superior del intestino delgado, páncreas, hígado o árbol biliar. Los trastornos metabólicos o del SNC y el síndrome de vómitos cíclicos ([tabla 332.6](#)) pueden producir vómitos graves y persistentes. El consumo de marihuana en los adolescentes también ha dado lugar al síndrome de hiperemesis por cannabis (v. cap. 140.3).

Las complicaciones potenciales de los vómitos se mencionan en la [tabla 332.7](#). En las [tablas 332.8 y 332.9](#) se citan las estrategias de tratamiento general y de las causas específicas de los vómitos.

DIARREA

La mejor definición de la diarrea es la pérdida excesiva de líquido y electrolitos en heces. La diarrea aguda se define como la de presentación súbita >10 ml/kg/día en lactantes y >200 g/24 horas en niños más mayores, de <14 días de duración. Cuando el episodio persiste >14 días se denomina crónica o persistente.

En un lactante el volumen de las heces es alrededor de 5 ml/kg/día; aumenta hasta 200 g/24 horas en el adulto. El intestino delgado absorbe la mayor parte del volumen de agua; el colon concentra el contenido intestinal contra un elevado gradiente osmótico. El intestino delgado de un

Tabla 332.5 Causas de obstrucción gastrointestinal

ESÓFAGO	
Congénitas	
Atresia esofágica	Atresia ileal
Anillos vasculares	Íleo meconial
Anillo de Schatzki	Divertículo de Meckel con válvula o invaginación
Vestigio traqueobronquial	Hernia inguinal
Adquiridas	Hernia interna
Estenosis esofágica	Duplicación intestinal
Cuerpo extraño	Seudoobstrucción
Acalasia	
Enfermedad de Chagas	
Colagenosis vascular	
ESTÓMAGO	
Congénitas	
Membranas antrales	Adquiridas
Estenosis pilórica	Adherencias postoperatorias
Adquiridas	Enfermedad de Crohn
Bezoares, cuerpos extraños	Invaginación
Estenosis pilórica (úlcera)	Síndrome de obstrucción ileal distal (fibrosis quística)
Enfermedad granulomatosa crónica de la infancia	Hematoma duodenal
Gastroenteritis eosinofílica	Síndrome de la arteria mesentérica superior
Enfermedad de Crohn	
Epidermolisis ampollosa	
INTESTINO DELGADO	
Congénitas	
Atresia duodenal	COLON
Páncreas anular	Congénitas
Malrotación/válvula	Tapón meconial
Malrotación/bandas de Ladd	Enfermedad de Hirschsprung
	Atresia o estenosis colónica
	Ano imperforado
	Estenosis rectal
	Seudoobstrucción
	Válvula
	Duplicación del colon
Adquiridas	
	Colitis ulcerosa (megacolon tóxico)
	Enfermedad de Chagas
	Enfermedad de Crohn
	Colonopatía fibrosante (fibrosis quística)

Tabla 332.6 Criterios para el síndrome de vómitos cíclicos

Para la definición de consenso del síndrome de vómitos cíclicos es preciso que se cumplan todos los criterios:

- Como mínimo 5 episodios en cualquier intervalo, o un mínimo de 3 episodios durante un periodo de 6 meses
- Episodios recurrentes de náuseas y vómitos intensos de 1 hora a 10 días de duración que acontecen como mínimo con una semana de diferencia
- Pauta y síntomas estereotipados en el mismo paciente
- Los vómitos durante los episodios acontecen ≥ 4 veces/hora durante ≥ 1 hora
- Restablecimiento del estado general entre episodios
- No es atribuible a otro proceso

De Li, B UK, Lefevre F, Chelimsky GG, et al: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47:379–393, 2008.

adulto puede absorber 10-11 l/día de una combinación de líquido ingerido y secretado, mientras que el colon absorbe del orden de 0,5 l. Los trastornos que interfieren con la absorción del intestino delgado suelen producir una diarrea profusa, mientras que los que comprometen la absorción colónica cursan con una diarrea de menor volumen. La **disentería** (heces sanguinolentas, frecuentes y de pequeño volumen con moco, tenesmo y urgencia) es el síntoma predominante de la colitis.

La causa de cualquier diarrea es el trastorno del transporte de solutos a través de la pared intestinal; el movimiento del agua a través de las membranas intestinales es pasivo y está determinado por los flujos activos y pasivos de los solutos, sobre todo del sodio, el cloro y la glucosa. La patogenia de la mayor parte de los episodios de diarrea se puede explicar mediante alteraciones secretoras, osmóticas o de la motilidad, o por cualquier combinación de ellas (tabla 332.10).

La **diarrea secretora** se presenta cuando el sistema de transporte de solutos de la célula epitelial intestinal se encuentra en un estado activo

de secreción. Suelen estar causada por algún secretagogo, como la toxina del cólera, que se une a un receptor en el epitelio de la superficie intestinal y que, por tanto, estimula la acumulación intracelular de adenosina monofosfato cíclico o guanosina monofosfato cíclico. Algunos ácidos grasos y sales biliares intraluminales inducen la secreción de la mucosa del colon mediante este mecanismo. La diarrea no asociada con un secretagogo exógeno también puede presentar un componente secretor (enteropatía congénita por inclusión de microvellosidades). La diarrea secretora suele ser profusa y persiste incluso con el ayuno. La osmolalidad de las heces está indicada principalmente por los electrolíticos y el hiato iónico es ≤ 100 mOsm/kg; se calcula sustrayendo la concentración de electrolíticos de la osmolalidad total:

$$\text{Hiato iónico} = \text{osmolalidad de las heces} - [(Na \text{ heces} + K \text{ heces}) \times 2]$$

La **diarrea osmótica** aparece tras la ingestión de solutos no absorbidos. El soluto puede ser cualquiera de los que en general no se absorben (magnesio, fosfato, lactulosa o sorbitol), o no absorbido por algún trastorno del intestino delgado (lactosa en el déficit de lactasa o glucosa en la diarrea por rotavirus). Los carbohidratos malabsorbidos fermentan en el colon y producen ácidos grasos de cadena corta. Aunque los ácidos grasos de cadena corta se pueden absorber en el colon y utilizar como fuente de energía, el efecto neto que producen es el incremento de la carga de solutos osmóticos. Esta forma de diarrea es de volumen menor que la diarrea secretora y remite con el ayuno. El contenido electrolítico no explica la osmolalidad de las heces, dado que existe otro componente osmótico; y el hiato aniónico es > 100 mOsm.

Los trastornos de la motilidad se pueden asociar con un tránsito rápido o lento, y en general no se acompañan de una diarrea profusa. La motilidad con tránsito lento se puede asociar con un sobrecrecimiento bacteriano como causa de diarrea. El diagnóstico diferencial de las causas más frecuentes de diarrea aguda y crónica se muestra en la tabla 332.11.

ESTREÑIMIENTO

Cualquier definición de estreñimiento es relativa y depende de la consistencia de las heces, la frecuencia de la deposición y la dificultad para la defecación. Un niño sano puede tener una deposición blanda cada 2 o 3 días sin esfuerzo, lo que no representa estreñimiento. Se considera que un niño que emite heces duras con esfuerzo cada 3 días padece estreñimiento. Éste puede deberse a trastornos de llenado o vaciado del recto (tabla 332.12).

Tabla 332.7 Complicaciones de los vómitos

COMPLICACIÓN	FISIOPATOLOGÍA	ANAMNESIS, EXPLORACIÓN FÍSICA Y ESTUDIOS DE LABORATORIO
Metabólica	Pérdida de líquido en el vómito Pérdida de HCl en el vómito Pérdida de Na, K en el vómito Acidosis	Deshidratación Alcalosis, hipocloremia Hiponatremia, hipopotasemia Deshidratación
Nutricional	Emesis de calorías y nutrientes Anorexia de alimentos calóricos y nutrientes	Desnutrición, «problemas de desarrollo»
Desgarro de Mallory-Weiss	Arcadas → desgarro en la curvatura menor de la unión gastroesofágica	Vómito forzado en proyectil → hematemesis
Esofagitis	Vómitos crónicos → exposición esofágica al ácido	Pirosis, sangre oculta + heces
Aspiración	Aspiración de vómito, especialmente en el contexto de embotamiento	Neumonía, disfunción neurológica
Shock	Pérdida importante de líquidos en el vómito o por diarrea acompañante Pérdida hemática aguda en hematemesis	Deshidratación (¿la diarrea acompañante puede explicar la acidosis?) Hipovolemia
Neumomediastino, neumotórax	Aumento de la presión intratorácica	Radiografía de tórax
Petequias, hemorragias retinianas	Aumento de la presión intratorácica	Recuento normal de plaquetas

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, editors: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier, p. 318.

Tabla 332.8 Tratamiento farmacológico de los vómitos

TRASTORNO/CLASE DE FÁRMACO	FÁRMACO	DOSIS
REFLUJO		
Antagonista dopaminérgico	Metoclopramida	0,1-0,2 mg/kg v.o. o i.v. 4 veces día
GASTROPARESIA		
Antagonista dopaminérgico	Metoclopramida	0,1-0,2 mg/kg v.o. o i.v. 4 veces día
Agonista motilina	Eritromicina	3-5 mg/kg v.o. o i.v. 3-4 veces día
SEUDOOBSTRUCCIÓN INTESTINAL		
Estimulación de complejos bioeléctricos migratorios intestinales	Octreotida	1 µg/kg s.c. 2-3 veces día
QUIMIOTERAPIA		
Antagonista dopaminérgico	Metoclopramida	0,5-1,0 mg/kg i.v. 4 veces día, con profilaxis antihistamínica de efectos adversos extrapiramidales
Antagonista serotoninérgico 5-HT ₃	Ondansetrón	0,15-0,3 mg/kg i.v. o v.o. 3 veces día
Fenotiazinas (efectos adversos extrapiramidales, hematológicos)	Proclorperacina	Alrededor de 0,3 mg/kg v.o. 2-3 veces día
Esteroides	Clorpromacina	>6 meses de edad: 0,5 mg/kg v.o. o i.v. 3-4 veces día
Cannabinoides	Dexametasona	0,1 mg/kg v.o. 3 veces día
	Tetrahidrocannabinol	0,05-0,1 mg/kg v.o. 2-3 veces día
POSTOPERATORIOS	Ondansetrón, fenotiazinas	Véase en quimioterapia
CINETOSIS, TRASTORNOS VESTIBULARES		
Antihistamínico	Dimenhidrínato	1 mg/kg v.o. 3-4 veces día
Anticolinérgico	Escopolamina	Adultos: 1 parche/3 días
CRISIS SUPRARRENAL		
Esteroides	Cortisol	2 mg/kg i.v. bolo seguido de 0,2-0,4 mg/kg/h i.v. (±1 mg/kg i.m.)

ECG, electrocardiograma; GI, gastrointestinal.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, editors: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier, p. 317.

Un lactante puede tener deposiciones infrecuentes de consistencia normal, lo que representa un patrón normal. El estreñimiento verdadero en el período neonatal se debe con mayor frecuencia a enfermedad de Hirschsprung, seudoobstrucción intestinal o hipotiroidismo.

Se produce un defecto del llenado rectal cuando el peristaltismo colónico es ineficaz (en los casos de hipotiroidismo o de consumo de opiáceos) y también cuando existe obstrucción intestinal por una alteración estructural o enfermedad de Hirschsprung). La estasis colónica resultante produce una desecación excesiva de las heces, con ausencia de inicio de los reflejos rectales que normalmente desencadenan la defecación. El vaciamiento del recto mediante la evacuación espontánea depende del reflejo de la defecación iniciado por los receptores de presión localizados en la musculatura rectal.

Por tanto, la retención de las heces también puede deberse a lesiones que afectan a estos músculos rectales, a las fibras nerviosas aferentes y eferentes sacras de la médula espinal o a los músculos del abdomen y del suelo pélvico. Los trastornos de la relajación del esfínter anal también pueden contribuir a la retención de las heces.

El estreñimiento tiende a autoperpetuarse, cualquiera que sea su causa. La presencia de heces voluminosas y endurecidas en el recto hace difícil e incluso dolorosa la defecación, por lo que se establece un círculo vicioso. La distensión del colon y del recto disminuye la sensibilidad del reflejo de la defecación y la eficacia del peristaltismo. La impactación fecal es frecuente y produce otros problemas. Por último, el contenido de agua del colon proximal se puede filtrar a través de las heces duras retenidas, y es eliminado

Tabla 332.9 Tratamiento de soporte y no farmacológico de los vómitos

ENFERMEDAD	TRATAMIENTO
Todas	Tratar la causa <ul style="list-style-type: none"> • Obstrucción: cirugía • Alergia: medidas dietéticas (\pm esteroides) • Error metabólico: tratamiento incorrecto • Enfermedad péptica ácida: antagonistas H₂, IBP, etc.
COMPLICACIONES	
Deshidratación	Fluidoterapia i.v., electrólitos
Hematemesis	Transfusión, corregir la coagulopatía
Esofagitis	Antagonistas H ₂ , IBP
Malnutrición	Alimentación por sonda NG o NY útil en muchas afecciones crónicas
Íleo meconial	Enema de gastrografín
SOID	Enema de gastrografín; solución equilibrada de limpieza colónica (con polietilenglicol)
Invaginación	Enema de bario; enema para reducción del aire
Hematemesis	Endoscópico: escleroterapia transendoscópica o ligadura transendoscópica con bandas de las varices esofágicas; aplicación de adhesivo de fibrina o electrocauterización con sonda en lesiones seleccionadas del tracto GI superior
Vólvulo sigmoide	Descompresión colonoscópica
Reflujo	Medidas posturales; modificaciones de la alimentación (lactantes: harina de arroz, 1 cucharadita/30 ml de leche artificial)
Componentes psicogénos	Psicoterapia: antidepresivos tricíclicos, ansiolíticos (p. ej., diazepam: 0,1 mg/kg 3-4 veces día v.o.)

GI, gastrointestinal; H₂, receptor de histamina; IBP, inhibidor de la bomba de protones; i.v., intravenoso; NG, nasogástrico; NY, nasoyeyunal; SOID, síndrome de obstrucción intestinal distal; v.o., vía oral.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, editors: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier, p. 319.

Tabla 332.10 Mecanismos de la diarrea

MECANISMO PRIMARIO	DEFECTO	EXAMEN DE LAS HECES	EJEMPLOS	COMENTARIO
Secretora	Disminución de la absorción, aumento de la secreción, transporte electrolítico	Líquidas, osmolalidad normal; hiato iónico <100 mOsm/kg	<i>Vibrio cholerae</i> , <i>Escherichia coli</i> toxigena; tumor/ síndrome carcinóide, VIP, neuroblastoma, diarrea congénita por cloro, <i>Clostridium difficile</i> , criptosporidiosis (SIDA)	Persiste durante ayuno; la malabsorción de sales biliares también puede aumentar la secreción hidrálica intestinal; ausencia de leucocitos en heces
Osmótica	Dispersion, defectos de transporte, ingestión de solutos no absorbibles	Líquidas, ácidas, con sustancias reductoras; aumento de la osmolalidad; hiato iónico >100 mOsm/kg	Déficit de lactasa, malabsorción de glucosa-galactosa, lactulosa, abuso de laxantes	Cede con el ayuno; aumento de concentración de hidrógeno en aliento con malabsorción de carbohidratos; ausencia de leucocitos en heces
Aumento de la motilidad	Disminución del tiempo de tránsito	Heces blandas o aspecto normal, deposición estimulada por reflejo gástrico	Síndrome de intestino irritable, tirotoxicosis, síndrome de vaciamiento rápido posvagotomía	La infección también puede contribuir al aumento de la motilidad
Disminución de la motilidad	Defecto de las unidades neuromusculares: estasis (sobrecrecimiento bacteriano)	Heces blandas o aspecto normal	Seudoobstrucción, asa ciega	Possible sobrecrecimiento bacteriano
Disminución del área de superficie (osmótica, motilidad)	Disminución de la capacidad funcional	Líquidas	Síndrome del intestino corto, enfermedad celíaca, enteritis por rotavirus	Puede requerir la administración de una dieta elemental y alimentación parenteral
Invasión de la mucosa	Inflamación, disminución de la reabsorción colónica, aumento de la motilidad	Sangre y aumento de leucocitos en heces	<i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> ; amebiasis; <i>Yersinia</i> , <i>Campylobacter</i>	Disentería con sangre, moco y leucocitos

VIP, polipéptido intestinal vasoactivo.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, editors: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier, p. 274.

por el recto sin que el niño se dé cuenta. Esta **encopresis** involuntaria se puede confundir con una diarrea. Por sí mismo, el estreñimiento no produce efectos adversos sistémicos, pero una ectasia del tracto urinario con un riesgo mayor de infecciones del tracto urinario puede acompañar a los casos graves y de larga evolución, y el estreñimiento puede generar ansiedad y causar un fuerte impacto emocional en el paciente y en su familia.

DOLOR ABDOMINAL

Cada niño tiene una percepción y tolerancia diferentes del dolor abdominal, y ésta es una de las razones por las que la evaluación diagnóstica del dolor

abdominal crónico puede resultar difícil. Un niño con **dolor abdominal funcional** (sin etiología orgánica demostrable) puede sentirse tan mal como si la causa fuera orgánica. Esta distinción es una parte extremadamente importante en la evaluación médica ya que la estrategia del tratamiento se basa en si es orgánico o funcional. La normalidad del crecimiento y de la exploración física (incluido el tacto rectal) y la ausencia de anemia o hematoquecia tienen un efecto tranquilizador en un niño en el que se sospecha el origen funcional de un cuadro de dolor abdominal.

La causa específica puede ser difícil de detectar, pero se pueden demostrar la naturaleza y localización de la lesión causante del dolor a partir de

Tabla 332.11 Diagnóstico diferencial de la diarrea

LACTANTE	NIÑO	ADOLESCENTE
AGUDA <i>Frecuente</i> Gastroenteritis (vírica > bacteriana > protozoaria) Infección sistémica Asociada con antibioterapia Sobrealimentación <i>Poco frecuente</i> Déficit primario de disacaridasa Colitis tóxica de Hirschsprung Síndrome adrenogenital Síndrome neonatal de abstinencia a opiáceos	Gastroenteritis (vírica > bacteriana > protozoaria) Intoxicación alimentaria Infección sistémica Asociada a antibióticos Ingestión de tóxicos Síndrome hemolítico-urémico Invaginación	Gastroenteritis (vírica > bacteriana > protozoaria) Intoxicación alimentaria Asociada con antibioterapia Hipertiroidismo Apendicitis
CRÓNICA <i>Frecuente</i> Déficit de lactasa secundario a infección Intolerancia a la proteína de soja/leche de vaca (alergia) Diarrea inespecífica crónica del lactante Ingesta excesiva de zumo de fruta (sorbitol) Enfermedad celíaca Fibrosis quística Enteropatía por SIDA <i>Poco frecuente</i> Defectos inmunitarios primarios Enteropatía autoinmunitaria Síndromes IPEX y de tipo IPEX Malabsorción de glucosa-galactosa Enfermedad de inclusión de las microvellosidades/atrofia familiar de las microvellosidades Defectos congénitos del transporte (cloro, sodio) Malabsorción primaria de ácidos biliares Síndrome de Münchhausen por poderes Enfermedad de Hirschsprung Síndrome de Shwachman Tumores secretores Acrodermatitis enteropática Linfangiectasia Abetalipoproteinemia Gastroenteritis eosinofílica Síndrome del intestino corto	Déficit de lactasa secundario a infección Síndrome del intestino irritable Enfermedad celíaca Fibrosis quística Intolerancia a la lactosa Ingesta excesiva de zumo de frutas (sorbitol) Giardiasis Enfermedad inflamatoria intestinal Enteropatía por SIDA Defectos inmunitarios primarios y adquiridos Tumores secretores Seudoobstrucción Deficiencia de sucrasa-isomaltasa Gastroenteritis eosinofílica Tumores secretores	Síndrome del intestino irritable Enfermedad inflamatoria intestinal Intolerancia a la lactosa Giardiasis Abuso de laxantes (anorexia nerviosa) Estreñimiento con encopresis Tumor secretor Tumor intestinal primario Parasitosis y enfermedades venéreas Absceso apendicular Enfermedad de Addison

Síndrome IPEX, síndrome de inmunodesregulación, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al X.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, editors: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier, p. 272.**Tabla 332.12** Causas de estreñimiento

NO ORGÁNICAS (FUNCIONALES): POR RETENCIÓN	Anatómicas Estenosis anal, atresia con fistula Ano imperforado Desplazamiento anterior del ano Estenosis intestinal (postenterocolitis necrotizante) Estenosis anal Anomalías de la musculatura Síndrome del abdomen en ciruela pasa (<i>prune-belly</i>) Gastosquisis Síndrome de Down Distrofia muscular Anomalías musculares o nerviosas intestinales Enfermedad de Hirschsprung Seudoobstrucción (miopatía o neuropatía visceral) Displasia neuronal intestinal Lesiones de la médula espinal Anclaje medular Neuropatía autonómica Traumatismo de la médula espinal Espina bífida Enfermedad de Chagas Fármacos Anticolinérgicos Opiáceos	Anticolinérgicos Opiáceos Metilfenidato Difenilhidantoína Antidepresivos Citostáticos (vincristina) Enzimas pancreáticas (colonopatía fibrosante) Plomo, arsénico, mercurio Intoxicación por vitamina D Calcioantagonistas Trastornos metabólicos Hipopotasemia Hipercalcemia Hipotiroidismo Diabetes mellitus, diabetes insípida Porfiria Trastornos intestinales Enfermedad celíaca Intolerancia a las proteínas de la leche de vaca Fibrosis quística (equivalente al íleo meconial) Enfermedad inflamatoria intestinal (estenosis) Tumores Conectivopatías Lupus eritematoso sistémico Esclerodermia Diagnósticos psiquiátricos Anorexia nerviosa
---	---	--

su descripción clínica. Existen dos tipos de fibras nerviosas que transmiten los estímulos dolorosos en el abdomen: en la piel y el músculo las fibras A transmiten el dolor agudo y localizado, y las fibras C transmiten el dolor difuso y de carácter sordo de las vísceras, del peritoneo y del músculo. Estas fibras aferentes tienen sus cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal y algunos axones atraviesan la línea media para ascender hasta el bulbo, el mesencéfalo y el tálamo. El dolor se percibe en la corteza de la circunvolución poscentral, que puede recibir impulsos originados a partir de los lados izquierdo y derecho. En el intestino delgado el estímulo habitual que causa dolor es la presión o el estiramiento. Las lesiones inflamatorias pueden disminuir el umbral doloroso, aunque no se han aclarado los mecanismos a través de los cuales la inflamación causa dolor. Los metabolitos tisulares liberados por las terminaciones nerviosas cercanas explican el dolor causado por la isquemia. La percepción de estos estímulos dolorosos puede estar modulada por referencias de origen cerebral y periférico. Los factores psicológicos son particularmente importantes. Las características del dolor abdominal se recogen en las tablas 332.13 y 332.14. El dolor que sugiere una etiología orgánica de potencial gravedad se asocia a una edad menor de 5 años, fiebre, pérdida de peso, vómitos teñidos de bilis o sanguinolentos, ictericia, hepatoesplenomegalia, dolor en la fosa lumbar o en localizaciones diferentes de la cicatriz umbilical, despertares nocturnos debidos a dolor, dolor referido al hombro, ingle o espalda, aumento de la velocidad de sedi-

mentación globular y del recuento de leucocitos o de la proteína C reactiva, anemia, edema, hematoquecia o antecedentes familiares convincentes de enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad celíaca.

El **dolor de origen visceral** suele ser sordo y se experimenta en el dermatoma del que deriva la inervación del órgano afectado. Por esta razón el dolor y la hipersensibilidad dolorosa no se experimentan en el lugar del proceso patológico. Los estímulos dolorosos que se originan en el hígado, páncreas, árbol biliar, estómago o intestino superior se perciben en el epigastrio; el dolor originado en la parte distal del intestino delgado, ciego, apéndice o el colon proximal se percibe en la región umbilical, y el dolor procedente del tercio distal del colon, tracto urinario o los órganos pélvicos se suele percibir en la zona suprapúbica. El dolor originado a partir del ciego, colon ascendente y descendente se percibe en el lugar de la lesión porque el mesociego y correspondiente mesocolon es corto. El dolor debido a apendicitis se percibe en la región periumbilical, y el del colon transverso en la región suprapública. El cambio en la localización del dolor es una indicación del diagnóstico. Por ejemplo, el dolor periumbilical de unas pocas horas de evolución localizado en la fosa ilíaca derecha indica apendicitis. La irradiación del dolor puede ser útil en el diagnóstico; por ejemplo, en el cólico biliar el dolor irradia hacia el ángulo inferior de la escápula derecha, el dolor pancreático irradia a la espalda y el dolor de un cólico renal irradia a la región inguinal del mismo lado.

Tabla 332.13 Dolor abdominal crónico en niños

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS	EXÁMENES CLAVE
NO ORGÁNICO		
Dolor abdominal funcional	Dolor inespecífico, a menudo periumbilical	HC y EF, pruebas específicas
Síndrome del intestino irritable	Espasmos intermitentes, estreñimiento y diarrea	HC y EF
Dispepsia no ulcerosa	Síntomas de tipo úlcera péptica sin alteraciones en el estudio del tracto GI superior	HC; esofagogastroduodenoscopia
TRACTO GASTROINTESTINAL		
Estreñimiento crónico	Antecedentes de retención de heces, signos de estreñimiento en la exploración	HC y EF; radiografía simple de abdomen
Intolerancia a la lactosa	Los síntomas se pueden asociar a la ingesta de lactosa; distensión, meteorismo, espasmos y diarrea	Tratamiento de prueba: alimentación sin lactosa; prueba del aliento de hidrógeno con lactosa
Infección por parásitos (en especial Giardia)	Distensión, meteorismo, espasmos y diarrea	Estudio de las heces para descartar huevos y parásitos; inmunoanálisis específicos de Giardia
Ingestión excesiva de fructosa o sorbitol	Dolor abdominal inespecífico, distensión, meteorismo y diarrea	Consumo exagerado de manzanas, zumo de frutas o dulces y goma de mascar con sorbitol
Enfermedad de Crohn	Véase el capítulo 362	
Úlcera péptica	Dolor epigástrico urente o penetrante; se agrava al despertar y antes de las comidas; se alivia con antiácidos	
Esofagitis	Dolor epigástrico con sensación urente subesternal	Esofagogastroduodenoscopia, exploración radiológica GI con contraste o enteroscopia por RM
Divertículo de Meckel	Dolor periumbilical o en tercio inferior del abdomen; posible presencia de sangre en las heces (generalmente indoloro)	Esofagogastroduodenoscopia Gammagrafía con hematíes marcados o enteroclisis
Invaginación recurrente	Dolor abdominal paroxístico, espasmódico, grave; posible presencia de sangre en las heces	Identificar la intususcepción durante el episodio o la cabeza de la invaginación en el intestino entre episodios mediante estudios con contraste del tracto GI
Hernia interna, inguinal o de la pared abdominal	Dolor abdominal sordo o dolor en la pared abdominal	EF, TC de la pared abdominal
Apendicitis crónica o mucocele apendicular	Dolor recurrente en fosa ilíaca derecha; a menudo diagnóstico incorrecto, puede ser una causa infrecuente de dolor abdominal	Enema con bario, TC
VESÍCULA BILIAR Y PÁNCREAS		
Colelitiasis	Dolor en hipocondrio derecho, puede empeorar con las comidas	Ecografía de la vesícula
Quiste del colédoco	Dolor en hipocondrio derecho, maso con/sin hiperbilirrubinemia	Ecografía o TC en hipocondrio derecho
Pancreatitis recurrente	Dolor persistente que puede irradiar a la espalda, vómitos	Amilasa y lipasa séricas con/sin tripsinógeno sérico; ecografía, TC o RM-CPRE del páncreas
TRACTO GENITOURINARIO		
Infección del tracto urinario	Dolor suprapúbico sordo, dolor en fosa lumbar	Ánalisis de orina y urocultivo; gammagrafía renal con ^{99m} Tc-DMSA
Hidronefrosis	Dolor abdominal unilateral o dolor en fosa lumbar	Ecografía renal
Urolitiasis	Dolor agudo y progresivo: en fosa lumbar, región inguinal o testículo	Ánalisis de orina, ecografía, PIV, TC
Otros trastornos genitourinarios	Dolor suprapúbico o en tercio inferior del abdomen; síntomas genitourinarios	Ecografía renal y pélvica; exploración ginecológica

Tabla 332.13 Dolor abdominal crónico en niños (cont.)

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS	EXÁMENES CLAVE
OTRAS CAUSAS		
Migraña abdominal	Véase el texto, náuseas, antecedentes familiares de migraña	HC
Epilepsia abdominal	Puede estar precedido de convulsiones prodromáticas	EEG (puede requerir más de un estudio; incluido EEG tras privación de sueño)
Síndrome de Gilbert	Dolor abdominal leve (¿causal o concomitante?); ligero aumento de bilirrubina no conjugada	Bilirrubina sérica
Fiebre mediterránea familiar	Episodios paroxísticos de fiebre, dolor abdominal intenso, con otras pruebas de poliserositis	HC y EF durante un episodio, análisis del ADN
Crisis falciforme	Anemia	Examen hematológico
Intoxicación por plomo	Dolor abdominal difuso con/sin estreñimiento	Saturnemia
Púrpura de Henoch-Schönlein	Dolor abdominal espasmódico, recurrente, sangre oculta en heces, exantema característico, artritis	HC, EF, análisis de orina
Edema angioneurótico	Edema facial o laringeo, dolor espasmódico	HC, EF, estudio radiológico con contraste del tracto GI superior, valores séricos del C1 inhibidor de la esterasa
Porfiria aguda intermitente	Dolor agudo desencadenado por fármacos, ayuno o infecciones	Tira reactiva para detección de porfirinas en orina
Síndrome de atrapamiento de nervio cutáneo anterior	Hipersensibilidad dolorosa intensa y localizada ($\sim 2 \times 2$ cm) que es reproducible, la mayoría de las veces en el hipocondrio derecho	Alivio del dolor en los 15 minutos posteriores a la inyección de anestésico local en la pared abdominal; puede requerir cirugía

CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; EEG, electroencefalograma; EF, exploración física; GI, gastrointestinal; HC, historia clínica; PIV, pielografía intravenosa.

Tabla 332.14 Características distintivas del dolor abdominal agudo pediátrico

ENFERMEDAD	INICIO	LOCALIZACIÓN	REFERIDO	CALIDAD	COMENTARIOS
Pancreatitis	Agudo	Epigástrico, hipocondrio izquierdo	Espalda	Constante, agudo, tenebrante	Náuseas, vómitos, dolorimiento
Obstrucción intestinal	Agudo o gradual	Periumbilical, tercio inferior del abdomen	Espalda	Periodos alternantes de cólicos y ausencia de dolor	Distensión, vómitos, estreñimiento, aumento de ruidos intestinales
Apendicitis	Agudo (1-3 días)	Periumbilical, localizado en fossa ilíaca derecha; generalizado con peritonitis	Espalda o pelvis si es retrocecal	Agudo, constante	Anorexia, náuseas, vómitos, dolorimiento local, fiebre con peritonitis
Invaginación	Agudo	Periumbilical, tercio inferior abdomen	No	Espasmódico con periodos sin dolor	Hematoquecia, piernas encogidas
Urolitiasis	Agudo, súbito	Región lumbar (unilateral)	Ingle	Agudo, intermitente, espasmódico	Hematuria
Infección del tracto urinario	Agudo, súbito	Región lumbar	Vejiga	Sordo o agudo	Fiebre, dolorimiento en ángulo costovertebral, disuria, polaquiuria
Enfermedad pélvica inflamatoria	Agudo	Pelvis, fossa ilíaca	Región superior del muslo	Punzante, signos peritoneales	Exudado vaginal, fiebre
Obstrucción del intestino delgado	Agudo o subagudo	Periumbilical	No	Espasmódico difuso	Vómitos y estreñimiento
Rotura de embarazo ectópico	Agudo repentino	Pelvis, fossa ilíaca	No	Agudo, intenso, localizado	Hemorragia vaginal, shock

El **dolor somático** es intenso y suele estar localizado. Cuando una visceras inflamada entra en contacto con un órgano somático como el peritoneo parietal o la pared abdominal, el dolor se localiza en este punto. La peritonitis da lugar a un dolor abdominal generalizado asociado a rigidez, defensa involuntaria, dolorimiento de rebote e hiperestesia cutánea en la exploración física.

El **dolor referido** de localizaciones extraintestinales, debido a las proyecciones centrales compartidas con la vía sensorial de la pared abdominal, puede traducirse en un dolor abdominal, como en la neumonía cuando el dolor pleural parietal es referido al abdomen.

HEMORRAGIA DIGESTIVA

La hemorragia se puede originar en cualquier punto del tubo digestivo y la identificación de su origen puede suponer un reto (tabla 332.15). Cuando la hemorragia se origina en el esófago, el estómago o el duodeno puede causar **hematemesis**. Al quedar expuesta a los jugos gástricos e intestinales, la sangre se oscurece rápidamente y adopta un aspecto similar al de los posos

de café; la hemorragia masiva suele ser roja. La presencia de sangre roja o marrón en las heces, **hematoquecia**, indica que el punto de sangrado es distal o que se ha producido una hemorragia masiva por encima del ileón distal. Las hemorragias de grado leve o moderado originadas por encima del ileón distal suelen producir heces oscuras de consistencia alquitranada, o **melena**; una hemorragia mayor en el duodeno o supraduodenal también puede causar melena.

La causa más frecuente de hemorragia es la lesión erosiva de la mucosa del sistema GI, aunque las varices hemorrágicas secundarias a hipertensión portal son lo suficientemente frecuentes como para requerir su consideración en esta situación. La gastropatía por prolapsus produce hemorragias subepiteliales y las lesiones de Mallory-Weiss secundarias a desgarros de la mucosa asociados con los vómitos son causa de hemorragia intestinal superior. En los niños, las malformaciones vasculares son causas poco frecuentes y difíciles de hallar (figs. 332.1 y 332.2). La hemorragia intestinal superior se valora con esofagogastroduodenoscopia. La evaluación del intestino delgado se ve facilitada por la endoscopia con cápsula. La

Tabla 332.15 Diagnóstico diferencial de la hemorragia digestiva pediátrica

LACTANTE	NIÑO	ADOLESCENTE
FRECUENTES		
Enteritis bacteriana Alergia/intolerancia a la proteína de la leche Invaginación Deglución de sangre materna Fisura anal Hiperplasia linfonodular	Enteritis bacteriana Fisura anal Pólipsos colónicos Invaginación Úlcera péptica/gastritis Epistaxis deglutida Gastropatía por prolapsos (traumático) secundaria a emesis Síndrome de Mallory-Weiss	Enteritis bacteriana Enfermedad inflamatoria intestinal Úlcera péptica/gastritis Gastropatía por prolapsos (traumático) secundaria a emesis Síndrome de Mallory-Weiss Pólipsos colónicos Fisura anal
POCO FRECUENTES		
Vólvulo Enterocolitis necrotizante Divertículo de Meckel Úlcera de estrés, gastritis Coagulopatía (enfermedad hemorrágica del neonato) Esofagitis	Varices esofágicas Esofagitis Divertículo de Meckel Hiperplasia linfonodular Púrpura de Henoch-Schönlein Cuerpo extraño Hemangioma, malformación arteriovenosa Abuso sexual Síndrome Henoch-Schönlein Enfermedad inflamatoria intestinal Coagulopatía Quiste de duplicación • Angiodisplasia • Angiodisplasia con enfermedad de von Willebrand • Síndrome del nevo azul en tetina de goma	Hemorroides Varices esofágicas Esofagitis Úlcera iatrogénica Telangiectasia-angiodisplasia Enfermedad injerto contra huésped Quiste de duplicación • Angiodisplasia • Angiodisplasia con enfermedad de von Willebrand • Síndrome del nevo azul en tetina de goma

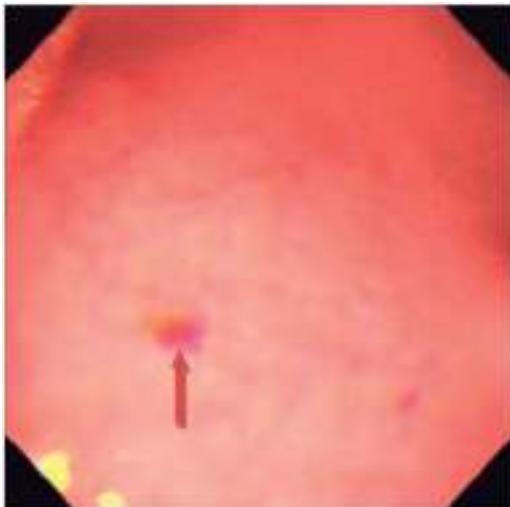


Fig. 332.1 Niño de 7 años que tenía heces melénicas desde hacía días. La panendoscopia mostró múltiples lesiones planas de color rojo cereza en la mucosa gástrica, compatibles con los hallazgos de angiodisplasia en la angiotomografía computarizada. (De Chuang F, Lin JS, Yeung C, et al: Intestinal angiodysplasia: an uncommon cause of gastrointestinal bleeding in children. Pediatr Neonatol 52:214–218, 2011. Fig. 2.)



Fig. 332.2 Características quirúrgicas del nevo azul en tetina de goma: estas lesiones son similares a las que aparecen en la piel. (De Hasosah MY, Abdul-Wahab AA, Bin-Yahab SA, et al: Blue rubber bleed nevus syndrome: extensive small bowel vascular lesions responsible for gastrointestinal bleeding. J Pediatr Child Health 46:63–65, 2010. Fig. 3.)

identificación de estas pequeñas lesiones vasculares se facilita mediante la ingestión de un dispositivo que contiene un video miniaturizado que transmite las imágenes a un ordenador y tiene el tamaño de una cápsula (ingestión en niños más mayores o introducido por vía endoscópica en los más pequeños). La hemorragia GI inferior se investiga con una colonoscopia. En la hemorragia intestinal rápida de localización desconocida, una gammagrafía con eritrocitos marcados es útil para localizar su origen, aunque la angio-TC suele ser diagnóstica. La sangre oculta en heces se detecta con pruebas disponibles comercialmente, que se basan en una reacción química del guayaco y la acción oxidante de un sustrato (hemoglobina) que separa un color azul. La prueba del guayaco es muy sensible, pero las pruebas efectuadas aleatoriamente pueden pasar por alto una pérdida hemática crónica, que puede asociarse a anemia ferropénica. La hemorragia GI puede

DISTENSIÓN ABDOMINAL Y MASAS ABDOMINALES

La distensión puede deberse a la disminución del tono de la musculatura de la pared o al aumento del contenido líquido, de aire o sólido. La acumulación de líquido en la cavidad peritoneal, o ascitis, induce una distensión en los flancos y anterior del abdomen siempre que su volumen sea importante. Este líquido se desplaza con los movimientos del paciente y produce una onda de percusión. El líquido ascítico suele ser un trasudado con escasa concentración de proteínas, que resulta de la disminución de la presión osmótica coloidal plasmática por hipoalbuminemia, del aumento de la presión venosa portal o de ambas. En los casos de hipertensión portal, la extravasación del líquido se produce probablemente a partir de los linfáticos de la superficie

hepática y de los capilares del peritoneo visceral, pero la ascitis no suele aparecer hasta que disminuyen los niveles séricos de albúmina. La excreción de sodio en la orina disminuye de modo acusado a medida que se acumula líquido ascítico, de forma que el sodio adicional de la alimentación se dirige directamente al espacio peritoneal, extrayendo más agua. Cuando el líquido ascítico contiene una concentración elevada de proteínas suele ser un exudado producido por una lesión inflamatoria o un tumor.

Cuando el líquido induce distensión intestinal se debe sospechar una obstrucción o un desequilibrio entre la absorción y la secreción. A menudo, los factores que causan la acumulación de líquido en la luz intestinal también producen una acumulación de aire. El resultado puede ser la aparición de borborígmidos auditivos. El origen suele ser aire deglutiido, pero la flora endógena puede aumentar considerablemente en los estados de malabsorción y causar una producción excesiva de gas cuando el sustrato alcanza la parte inferior del intestino. La presencia de aire en la cavidad peritoneal (neumoperitoneo) indica la perforación de una víscera hueca y puede asociarse a distensión abdominal en función del grado de extravasación de aire. Una percusión timpánica, incluso sobre órganos sólidos como el hígado, indica una gran acumulación de aire en el peritoneo.

Un órgano abdominal puede aumentar su tamaño de forma difusa o localizada por la presencia de una masa. En el aparato digestivo las masas pueden ser intraluminales, intraparietales o proceder del epiplón o el mesenterio. En el niño con estreñimiento se suelen detectar masas fecales móviles y no dolorosas. La pared intestinal puede presentar alteraciones congénitas, quistes o lesiones inflamatorias; los tumores de la pared intestinal son muy poco frecuentes en los niños. La hepatomegalia, esplenomegalia, dilatación vesical o renal también pueden asociarse a distensión abdominal.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Sección 2

Cavidad oral

Capítulo 333

Desarrollo de los dientes y sus alteraciones

Vineet Dhar

Los lactantes no tienen dientes durante los primeros 6 meses de vida aproximadamente (periodo pre dentado). En esta etapa, las crestas alveolares superior e inferior de la boca, denominadas también almohadillas gingivales, albergan los primordios de los dientes primarios (temporales) y de algunos permanentes; los 20 dientes primarios han erupcionado hacia los 3 años. Los dientes permanentes comienzan a erupcionar alrededor de los 6 años y la transición a la dentición permanente completa a los 13 años. La etapa de transición entre las denticiones primaria y permanente, en la que existe una mezcla de dientes primarios y permanentes, se denomina dentición mixta.

DESARROLLO DE LOS DIENTES

Formación

Los dientes primarios se forman en las criptas dentarias que se originan a partir de una banda de células epiteliales incorporada en la mandíbula y el maxilar en desarrollo. Hacia la 12.^a semana de la vida fetal, cada una de estas bandas epiteliales (**láminas dentarias**) contiene cinco zonas de rápido crecimiento a cada lado del maxilar superior y de la mandíbula, que se aprecian como abultamientos redondos parecidos a una yema. En cada zona de crecimiento epitelial se produce la organización del mesénquima vecino y ambos elementos actúan de manera coordinada para formar el diente.

Tras la formación de las criptas correspondientes a los 20 dientes primarios aparece otra generación de yemas dentarias en posición lingual (hacia la lengua) que originarán los incisivos, caninos y premolares permanentes y que sustituirán a los dientes primarios. Este proceso tiene lugar hacia el 5.^o mes del embarazo para los incisivos centrales y hacia los 10 meses de edad para

los segundos premolares. Por otro lado, los molares permanentes 1.^o, 2.^o y 3.^o se originan cuando las láminas dentarias se extienden hacia atrás, más allá del lugar ocupado por los segundos molares de la primera dentición; las yemas de estos dientes se desarrollan aproximadamente al 4.^o mes de gestación, 1 año de edad y a los 4-5 años, respectivamente.

Histodiferenciación-morfodiferenciación

A medida que prolifera la yema epitelial, su superficie más profunda se invagina y deja parcialmente encerrada una masa de mesénquima. Las células epiteliales se diferencian en ameloblastos que subyacen bajo una matriz orgánica que forma el esmalte; el mesénquima forma la dentina y la pulpa dentaria.

Calcificación

El depósito de cristales de mineral inorgánico se produce una vez formada la matriz orgánica de soporte, desde los distintos puntos de calcificación que más tarde confluyen. Las propiedades del componente inorgánico de un diente pueden alterarse por trastornos de la formación de la matriz, escasez de minerales o incorporación de sustancias extrañas. Estos trastornos pueden afectar a la coloración, la estructura y el espesor de la superficie del diente. La calcificación de los dientes primarios se inicia a los 3-4 meses de desarrollo intrauterino y finaliza alrededor de los 12 meses de vida posnatal, tras la mineralización de los segundos molares primarios ([tabla 333.1](#)).

Erupción

En el momento de la formación de la yema dentaria, cada diente inicia un desplazamiento constante hacia la cavidad oral. En la [tabla 333.1](#) se enumeran las fechas en las que se produce la erupción de los dientes primarios y permanentes.

Anomalías asociadas con el patrón de erupción: el retraso de la erupción de los 20 dientes primarios puede indicar trastornos familiares o bien alteraciones nutricionales o sistémicas, como hipopituitarismo, hipotiroidismo, displasia cleidocraneal, trisomía 21 y otros muchos síndromes. Si es un solo diente o un pequeño grupo de ellos los que no erupcionan, las causas pueden ser locales, como posición anómala de los dientes, dientes supernumerarios, quistes o retención de los dientes primarios. La *caída* prematura de los dientes primarios es la causa más frecuente de *erupción precoz* de los dientes permanentes. Si toda la dentición sale antes de lo que corresponde a la edad y al sexo, debe sospecharse la existencia de pubertad precoz o hipertiroidismo.

Los dientes natales se observan en alrededor de 1/2.000 recién nacidos, generalmente localizados en el sitio de los incisivos centrales inferiores. Los dientes natales existen desde el nacimiento, mientras que la erupción **neonatal de los dientes** es la que se produce en el primer mes de vida. La fijación de los dientes natales/neonatales suele limitarse al borde de la encía, sin apenas raíz ni apoyo óseo. Pueden existir dientes primarios supernumerarios o con erupción precoz. Una radiografía puede diferenciar con facilidad ambas situaciones. Los dientes natales se asocian con fisura palatina, síndrome de Pierre Robin, síndrome de Ellis-van Creveld, síndrome de Hallermann-Streiff, paquioniquia congénita y otras alteraciones. En un 15-20% de los niños afectados existen antecedentes familiares de dientes natales o de erupción precoz de los dientes.

Los dientes natales o neonatales a veces pueden ocasionar dolor y rechazo del alimento, así como molestias a la madre debido a rozaduras o mordedura del pezón al mamar. También existe un riesgo remoto de desprendimiento y aspiración del diente si este es móvil. Como al nacer la lengua se halla entre las apófisis alveolares, puede resultar herida (**enfermedad de Riga-Fede**). La decisión de extraer los dientes primarios que han erupcionado de forma prematura debe tomarse de forma individualizada.

La falta de desprendimiento se ocasiona cuando un diente primario aún no se ha caído antes de la salida de su sucesor permanente. Lo más habitual es que el diente primario se caiga, pero en algunos casos ha de ser extraído, lo que es más frecuente en la región de los incisivos inferiores.

Anomalías asociadas con el desarrollo dental

Existen anomalías tanto por exceso como por defecto en la formación de los dientes. La falta de desarrollo de los dientes puede deberse a factores ambientales, a un defecto genético que afecte solo a los dientes o ser el signo de un síndrome.

Anomalías numéricas: la **anodoncia**, o ausencia de los dientes, se observa cuando no se forma ninguna yema dentaria (displasia ectodérmica o ausencia dentaria familiar) o cuando el sitio de iniciación presenta alguna alteración (paladar hendido). Los dientes ausentes suelen ser los terceros molares, los incisivos laterales maxilares y los segundos premolares mandibulares.

Tabla 333.1

Calcificación, integridad de la corona y erupción

DIENTE	PRIMER SIGNO DE CALCIFICACIÓN	CORONA COMPLETADA	ERUPCIÓN
DENTICIÓN PRIMARIA			
<i>Maxilares</i>			
Incisivos centrales	3-4 meses intraútero	4 meses	7,5 meses
Incisivos laterales	4,5 meses intraútero	5 meses	8 meses
Caninos	5,5 meses intraútero	9 meses	16-20 meses
Primer molar	5 meses intraútero	6 meses	12-16 meses
Segundo molar	6 meses intraútero	10-12 meses	20-30 meses
<i>Mandibulares</i>			
Incisivos centrales	4,5 meses intraútero	4 meses	6,5 meses
Incisivos laterales	4,5 meses intraútero	4½ meses	7 meses
Caninos	5 meses intraútero	9 meses	16-20 meses
Primer molar	5 meses intraútero	6 meses	12-16 meses
Segundo molar	6 meses intraútero	10-12 meses	20-30 meses
DENTICIÓN PERMANENTE			
<i>Maxilares</i>			
Incisivos centrales	3-4 meses	4-5 años	7-8 años
Incisivos laterales	10 meses	4-5 años	8-9 años
Caninos	4-5 meses	6-7 años	11-12 años
Primer premolar	1,5-1¾ años	5-6 años	10-11 años
Segundo premolar	2-2¼ años	6-7 años	10-12 años
Primer molar	Al nacer	2,5-3 años	6-7 años
Segundo molar	2,5-3 años	7-8 años	12-13 años
Tercer molar	7-9 años	12-16 años	17-21 años
<i>Mandibulares</i>			
Incisivos centrales	3-4 meses	4-5 años	6-7 años
Incisivos laterales	3-4 meses	4-5 años	7-8 años
Caninos	4-5 meses	6-7 años	9-10 años
Primer premolar	1¾-2 años	5-6 años	10-12 años
Segundo premolar	2¼-2,5 años	6-7 años	11-12 años
Primer molar	Al nacer	2,5-3 años	6-7 años
Segundo molar	2,5-3 años	7-8 años	11-13 años
Tercer molar	8-10 años	12-16 años	17-21 años

Modificada de Logan WHG, Kronfeld R: Development of the human jaws and surrounding structures from birth to age 15 years. J Am Dent Assoc 20:379, 1993.

Si la lámina dental produce un número de yemas mayor de lo normal, aparecen **dientes supernumerarios**, casi siempre en la zona de los incisivos centrales superiores. Dada su tendencia a trastocar la erupción y localización de los dientes normales vecinos, se deben identificar en las radiografías. También se observan dientes supernumerarios en la displasia cleidocraneal (v. cap. 337) y en el paladar hendido.

Anomalías de tamaño: el **emparejamiento**, en el que hay dos dientes juntos, se observa sobre todo en los incisivos inferiores de la dentición primaria. Puede originarse por gemación, fusión o concrescencia. La **gemación** se produce al dividirse el esbozo de un diente y formar una corona bifida o hendida sobre una sola raíz, con un conducto pulpar común; en tal caso, existe un diente adicional en la arcada dental. La **fusión** es la reunión de dientes que no se han desarrollado del todo, debido a presiones, traumatismos o apiñamientos, que persiste hasta que aparece como un solo diente. En la fusión los dientes pueden estar unidos en toda su longitud; otras veces hay una sola corona ancha apoyada en dos raíces. La **concrescencia** es la conjunción de dos raíces de dientes muy próximos por un depósito excesivo de cemento. Este tipo de duplicación, a diferencia de los demás, se encuentra más a menudo en la región de los molares superiores.

La diferenciación anómala puede provocar alteraciones de la morfología dental, como **macrodoncia** (dientes grandes) o **microdoncia** (dientes pequeños). Los incisivos laterales superiores pueden adoptar la forma de una fina lámina (**laterales en clavija**).

Anomalías de forma: el **dens in dente** o **diente invaginado** se presenta con un aspecto de *diente dentro de un diente*, que se debe a la invaginación del epitelio del esmalte interno debido a una alteración durante la morfo-diferenciación.



Fig. 333.1 Amelogénesis imperfecta, tipo hipoplásico. El defecto del esmalte provoca áreas de esmalte ausente o muy delgado, así como surcos y hoyuelos.

El **diente evaginado** se presenta como una cúspide supernumeraria en los dientes anteriores o posteriores, que contiene esmalte, dentina y, en ocasiones, incluso tejido pulpar. En los dientes anteriores, la cúspide tiene forma de garra y se sitúa en el área del cíngulo.

El **taurodontismo** es más frecuente en los molares permanentes y se caracteriza por una cámara pulpar elongada con raíces cortas y atrofiadas, debido a una invaginación ausente o tardía de la vaina radicular epitelial de Hertwig. Puede asociarse con varios cuadros sindrómicos, como el síndrome de Down, el síndrome tricodento-óseo, la displasia ectodérmica (hipohidrótica) y la amelogénesis imperfecta (tipo hipomaduración-hipoplásica).

La **dilaceración** es una inclinación o curvatura anormal en la raíz, debido posiblemente a un traumatismo. Puede ser secundaria a una lesión del diente predecesor primario.

Anomalías de la estructura: amelogénesis imperfecta corresponde a un grupo de trastornos hereditarios que se manifiestan por un defecto de la producción de esmalte de los dientes primarios y permanentes sin evidencia de afectación a nivel sistémico (fig. 333.1). Los dientes están cubiertos solamente por una fina capa de esmalte que se ha desarrollado de forma anómala, a través de la cual se transparenta la dentina amarilla subyacente. Generalmente se afectan más los dientes primarios que los permanentes. Hay poca susceptibilidad para la caries, pero el esmalte tiende a destruirse por abrasión. Puede estar indicado cubrir completamente las coronas para proteger la dentina, reducir la sensibilidad dental y mejorar el aspecto de la dentadura.

La **dentinogénesis imperfecta**, o dentina opalescente hereditaria, es un proceso análogo a la amelogénesis imperfecta en el que los odontoblastos dejan de diferenciarse con normalidad y producen una dentina poco calcificada (fig. 333.2). Este proceso autosómico dominante también puede aparecer en los enfermos con **osteogénesis imperfecta**. La unión entre el esmalte y la dentina está alterada, lo que provoca que el esmalte tienda a desprenderse y la dentina queda expuesta entonces a las abrasiones, y en algunos casos se lesiona hasta la encía. Los dientes son opacos y de aspecto perlado, y las cavidades donde se aloja la pulpa generalmente se obliteran con calcificaciones. Suelen afectarse tanto los dientes primarios como los permanentes. Si existe un desgaste excesivo del diente, puede estar indicado realizar una cobertura completa de los dientes para evitar una pérdida adicional del diente y mejorar el aspecto de la dentadura.

Los trastornos localizados de la calcificación que se relacionan con períodos de enfermedad, malnutrición, prematuridad o traumatismo obstétrico son frecuentes. La **hipocalcificación** se manifiesta por la aparición de manchas blancas y opacas o líneas horizontales en los dientes; la **hipoplasia** es más grave y se manifiesta como puntos o áreas desprovistas de esmalte. Existen ciertas alteraciones sistémicas, como la insuficiencia renal o la fibrosis quística, que se asocian con esmalte defectuoso. El traumatismo local de los incisivos primarios también puede afectar a la calcificación de los incisivos permanentes.

La **fluorosis** (esmalte moteado) puede deberse a una administración sistemática de fluoruro >0,05 mg/kg/día durante la formación del esmalte, lo que puede ser consecuencia del alto contenido de fluoruro del agua potable de la zona en la que se reside (>2,0 ppm), deglución excesiva de pasta de dientes fluorada o inadecuada prescripción médica de flúor. El fluoruro excesivo durante la formación del esmalte afecta a la función de los ameloblastos, lo que provoca desde pequeñas placas blancas e inapreciables en el



Fig. 333.2 Dentinogénesis imperfecta. El brillo azulado y opalescente de estos dientes es la consecuencia de una dentina genéticamente defectuosa. Esta afección puede estar asociada con osteogénesis imperfecta. (De Nazif MM, Martin BS, McKibben DH, et al: *Oral disorders*. En Zitelli BJ, Davis HW, editors: *Atlas of pediatric physical diagnosis*, ed 4, Philadelphia, 2002, Mosby, p. 703.)

esmalte hasta discoloración grave y marronácea e hipoplasia. Estos últimos cambios suelen observarse cuando la concentración de fluoruro en el agua potable es >5,0 ppm.

Anomalías de color: la discoloración dental pueden deberse a la incorporación de sustancias extrañas en el esmalte en desarrollo. La hiperbilirrubinemia neonatal puede producir una discoloración entre negra y azul de los dientes primarios. La porfiria produce una coloración pardo-rojiza. Las tetraciclinas se fijan ampliamente a los dientes y a los huesos y, si se administran cuando se está formando el esmalte, pueden ocasionar una discoloración pardo-amarillenta e hipoplasia del esmalte. Estos dientes muestran fluorescencia con la luz ultravioleta. El periodo de riesgo abarca desde alrededor del 4.º mes de embarazo hasta el 7.º año de vida posnatal. El riesgo es máximo si el tratamiento con tetraciclina se repite o prolonga.

La **erupción dental**, sobre todo de los dientes primarios, puede manifestarse con síntomas benignos, como hiperemia gingival, irritabilidad, succión de los dedos y babeo; algunos lactantes están asintomáticos o tienen síntomas no identificados por sus progenitores. La febrícula es un hallazgo inconstante. El tratamiento de los síntomas suele ser innecesario, pero podría consistir en analgésicos orales y mordedores helados. Los remedios «naturales» (homeopáticos) para los síntomas de la erupción pueden contener aditivos tóxicos y deberían evitarse.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 334

Trastornos de la boca asociados con otras afecciones

Vineet Dhar

Las alteraciones de los dientes y de las estructuras adyacentes pueden aparecer de forma aislada o conjunta con otras alteraciones sistémicas ([tabla 334.1](#)). Generalmente, las situaciones médicas que coinciden con el desarrollo dental pueden afectar a la formación o al aspecto de los dientes. El daño que sufren los dientes durante su desarrollo es permanente.

Tabla 334.1 Problemas dentales asociados con enfermedades médicas seleccionadas

ENFERMEDAD	HALLAZGOS DENTALES U ORALES FRECUENTEMENTE ASOCIADOS
Fisura palatina y labio leporino	Ausencia de dientes, dientes extra (supernumerarios), modificación de segmentos de arcadas, dificultades para comer, dificultades para hablar
Insuficiencia renal	Esmalte moteado (dientes permanentes), dismorfología facial
Fibrosis quística	Candidiasis oral con posible candidiasis sistémica, hiperplasia gingival inducida por la ciclosporina
Inmunosupresión	Candidiasis oral con posible candidiasis sistémica, hiperplasia gingival inducida por la ciclosporina
Bajo peso al nacer	Surco palatino, arco estrecho con intubación oral prolongada; defectos del esmalte de los dientes primarios
Defectos cardíacos con alto riesgo de endocarditis bacteriana	Bacteriemia procedente de procedimientos dentales o traumatismos
Deficiencia de la quimiotaxis neutrofílica	Periodontitis agresiva (pérdida del hueso de sostén periodontal)
Diabetes mellitus tipo I (no controlada)	Periodontitis agresiva
Disfunción neuromotora	Traumatismo oral por caída: maloclusión (abierta), gingivitis por higiene defectuosa
Enfermedad prolongada (generalizada) durante la formación del diente	Hipoplasia del esmalte de la corona de los dientes que se forman durante la enfermedad
Crisis comiciales	Hipertrofia gingival si se usa fenitoína
Infecciones maternas	Sífilis: forma anómala de los dientes
Raquítismo dependiente de la vitamina D	Hipoplasia del esmalte

Capítulo 335

Maloclusión

Vineet Dhar

La boca puede considerarse una máquina cuya función es masticar. Los dientes anteriores se contraponen para morder grandes porciones de alimentos. Los dientes posteriores opuestos convierten el alimento en un bolo blando y húmedo. Los carrillos y la lengua obligan al alimento a mantenerse en la zona de contacto de los dientes. Es importante mantener una adecuada relación entre los dientes superiores e inferiores por razones tanto estéticas como fisiológicas.

VARIACIONES DE LOS PATRONES DE CRECIMIENTO

Según el patrón de crecimiento, la oclusión se puede clasificar en tres tipos o clases principales, que se determinan con la mandíbula cerrada sobre el maxilar y con los dientes contactando entre sí ([fig. 335.1](#)). Según la clasificación de las maloclusiones de Angle, en la **oclusión de clase I** (normal), las cúspides de los dientes mandibulares posteriores encajan por delante y

por dentro de las cúspides de los dientes maxilares opuestos. Esta relación proporciona un perfil facial normal.

En la **maloclusión de clase II (dientes de conejo)**, las cúspides de los dientes mandibulares posteriores están por detrás y por dentro de las cúspides correspondientes de los dientes maxilares. Esta variedad frecuente de oclusión aparece en alrededor del 45% de las personas. El aspecto es de un **mentón retraído** (retrognathia o déficit mandibular) o de dientes frontales proyectantes. Como consecuencia, aumenta el espacio entre los dientes superiores e inferiores, lo que estimula al niño a chuparse el dedo o sacar la lengua. Además, los niños con maloclusión de clase II pronunciada tienen mayor riesgo de sufrir lesiones en los dientes incisivos como consecuencia de traumatismos. El tratamiento consiste en la retracción del maxilar mediante ortodoncia o la estimulación mandibular.

En la **maloclusión de clase III (submordida)**, las cúspides de los dientes mandibulares posteriores se sitúan un diente o más por delante del que le corresponde en el maxilar superior. Los dientes anteriores presentan una mordida cruzada y los incisivos mandibulares sobresalen por delante de los del maxilar superior. El perfil facial aparece un **mentón saliente (prognatismo)** con o sin aspecto de déficit maxilar. En los casos necesarios, el tratamiento consiste en osteotomías reductoras para el exceso mandibular o en la protrusión facial maxilar mediante ortodoncia.

MORDIDA CRUZADA

Por lo general, los dientes mandibulares están situados inmediatamente por dentro de los dientes maxilares, de modo que las cúspides mandibulares o los bordes incisales externos coinciden con la parte central de los dientes maxilares opuestos. Si se invierte esta relación se habla de mordida cruzada. Esta puede ser anterior, si afecta a los incisivos; posterior, si afecta a los molares, o bien puede afectar a uno o varios dientes.

MORDIDAS ABIERTA Y CERRADA

Si los dientes posteriores mandibulares y maxilares contactan entre sí, pero los anteriores aún están separados, se habla de *mordida abierta*. Esta puede responder a un patrón de crecimiento esquelético o a una succión del dedo. Si el niño deja de chuparse el dedo antes de que finalice el crecimiento esquelético y dental, la mordida abierta se puede resolver de forma espontánea. Si los dientes mandibulares anteriores, en posición de sobrecierre, se cierran por dentro de los dientes maxilares anteriores se denomina *mordida cerrada o profunda*.

El tratamiento de las mordidas cerrada y abierta consiste en la corrección mediante la ortodoncia, generalmente realizada antes o durante la adolescencia. Algunos casos requieren cirugía ortognática para colocar la mandíbula y el maxilar en una dirección vertical óptima.

APIÑAMIENTO DENTAL

Cuando la mandíbula o el maxilar son demasiado pequeños para que los dientes queden suficientemente alineados puede haber yuxtaposición de los incisivos. Las arcadas dentales crecen al máximo por la parte posterior de la mandíbula y del maxilar, y si a los 7-8 años no hay suficiente espacio para los dientes, esto ya no se resolverá cuando crezcan la mandíbula o el maxilar. Es conveniente que exista cierta holgura entre los incisivos primarios para que la alineación de los dientes definitivos sea adecuada.

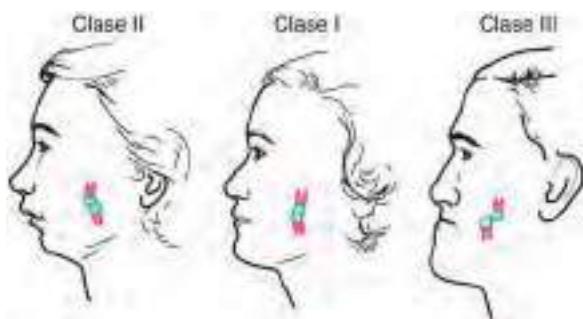


Fig. 335.1 Clasificación de las maloclusiones de Angle. Obsérvese la típica correspondencia entre el perfil de la cara y la disposición de los molares. (Datos de Borrie FR, Bearn DR, Innes NP, Iheozor-Ejiofor Z: Interventions for the cessation of non-nutritive sucking habits in children. Cochrane Database Syst Rev 31[3]:CD008694, 2015. doi: 10.1002/14651858.CD008694.pub2.)

HÁBITO DE SUCCIÓN

Existen varias teorías contrapuestas para explicar el hábito de los niños de chuparse el dedo, así como consejos contradictorios para intentar corregirlo. La succión prolongada del dedo puede causar una proclinación de los incisivos superiores, una mordida abierta, así como una mordida posterior cruzada. La prevalencia del hábito de succión disminuye de forma constante desde los 2 años hasta alrededor del 10% a los 5 años. Cuanto antes se interrumpe el hábito tras la erupción de los incisivos permanentes (7-8 años), mayor será la probabilidad de que los efectos sobre la dentición sean menores.

Se han sugerido distintos programas terapéuticos, desde modificaciones conductuales hasta la colocación de un dispositivo que sirva de recordatorio cuando el niño intente colocarse el dedo en la boca. Por desgracia, en una revisión sistemática solo se ha encontrado una evidencia de baja calidad sobre la eficacia de intervenciones como los aparatos ortodóncicos y las intervenciones psicológicas. Las posibilidades de éxito son máximas cuando es el propio niño quien desea suprimir el hábito. De cualquier manera, el cese del hábito no rectificará una maloclusión provocada por un patrón de crecimiento anómalo previo.

Capítulo 336

Labio leporino y fisura palatina

Vineet Dhar

Las hendiduras del labio y del paladar son entidades distintas que están íntimamente relacionadas desde los puntos de vista embriológico, funcional y genético. El labio leporino parece deberse a una hipoplasia de la capa mesenquimatosa que causa un fallo de fusión de los procesos nasal y maxilar mediales. El paladar hendido se debe a la ausencia de aproximación o fusión de las láminas palatinas.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

En la raza blanca, la incidencia del labio leporino, con o sin paladar hendido, es de alrededor de 1/750 recién nacidos y la del paladar hendido aislado es de cerca de 1/2.500. El primero es más frecuente en los varones. Entre las posibles etiologías se encuentran la exposición materna a fármacos, el complejo síndrome-malformación o factores genéticos. Aunque el labio leporino y el paladar hendido pueden aparecer de forma esporádica, parece que existe una susceptibilidad genética considerable. Existen alrededor de 400 síndromes asociados con estas anomalías. Hay familias en las que el labio leporino o la fisura palatina (o ambos) se heredan de forma dominante (**síndrome de van der Woude**), por lo que se precisa una exploración cuidadosa de los progenitores para distinguir este tipo de otros ya que el riesgo de recurrencia es del 50%. Los factores étnicos también afectan a la incidencia de ambas anomalías; la incidencia es máxima en los asiáticos (alrededor de 1/500) y en nativos estadounidenses (alrededor de 1/300) y mínima en afroamericanos (alrededor de 1/2.500). El labio leporino puede asociarse con otras anomalías craneofaciales, mientras que el paladar hendido puede asociarse con trastornos del sistema nervioso central.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El labio leporino puede ir desde una pequeña muesca en el bermellón del labio hasta una separación completa que afecta a la piel, músculo, mucosa, diente y hueso. Las hendiduras labiales pueden ser unilaterales (sobre todo en el lado izquierdo) o bilaterales, y pueden afectar a la cresta alveolar (fig. 336.1).

La hendidura palatina aislada aparece en la línea media y puede afectar solo a la úvula o extenderse por dentro y a través del paladar blando y duro hasta el agujero incisivo. Cuando se acompaña de labio leporino, el defecto puede afectar a la línea media del paladar blando y extenderse hasta el paladar duro por uno o ambos lados, dejando expuestas una o ambas cavidades nasales, según si la hendidura palatina es unilateral o bilateral. El paladar puede tener también una **hendidura submucosa** indicada por una úvula

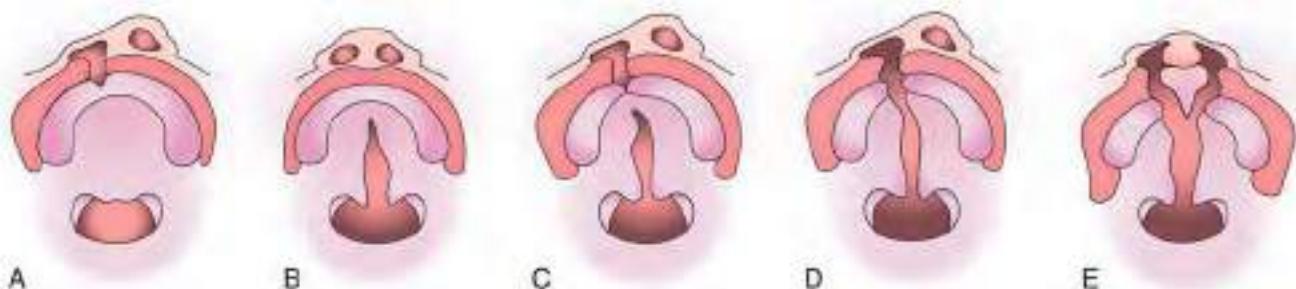


Fig. 336.1 Hendiduras orofaciales no sindrómicas. **A**, Labio leporino y fisura de la apófisis alveolar palatina unilaterales incompletos. **B**, Paladar hendido. **C**, Labio leporino y fisura palatina unilaterales completos. **D**, Labio leporino y fisura palatina bilaterales completos. **E**, Labio leporino y fisura palatina bilaterales completos. (De Shaw WC: Orthodontics and occlusal management. Oxford, UK, 1993, Butterworth-Heinemann.)

bífida, separación parcial de músculo con una mucosa intacta o una muesca palpable en la parte posterior del paladar (v. fig. 336.1).

TRATAMIENTO

El programa completo de tratamiento del niño con labio leporino o fisura palatina puede llevar años de cuidados especiales proporcionados por un equipo formado por un pediatra, cirujano plástico, otorrinolaringólogo, cirujano oral y maxilofacial, odontopediatra, prostodoncista, ortodoncista, logopeda, genetista, trabajador médico social, psicólogo y enfermera de salud pública.

El problema más inmediato de un lactante que nace con labio leporino o paladar hendido es la alimentación. Algunos autores defienden la colocación de un obturador de plástico para facilitar las comidas, pero la mayoría cree que la alimentación del niño puede llevarse a cabo utilizando pezones artificiales suaves con grandes aberturas, o un biberón exprimible, junto con instrucciones para un uso adecuado.

La oclusión quirúrgica del labio leporino suele realizarse a los 3 meses de edad, cuando el lactante ya muestra un aumento de peso satisfactorio y no tiene ninguna infección bucal, respiratoria ni general. La técnica más utilizada es una modificación de la técnica de Millard de rotación-avance; con una línea de sutura escalonada se reduce al mínimo la incisión del labio por retracción del tejido cicatricial. A la edad de 4-5 años conviene revisar la reparación realizada. La cirugía reparadora de la nariz se puede retrasar hasta la adolescencia. La cirugía nasal también se puede realizar en el momento de operar el labio. Los resultados estéticos dependen de la amplitud de la deformidad inicial, la capacidad de cicatrización individual, la ausencia de infección y la habilidad del cirujano.

Como las hendiduras del paladar varían de manera considerable en cuanto a tamaño, forma e intensidad de la deformidad, hay que individualizar el momento oportuno de la reparación quirúrgica. La decisión se toma de acuerdo con ciertos criterios, como la amplitud de la hendidura, la extensión o la suficiencia de las partes que quedan del paladar, la morfología de las zonas circundantes (anchura de la orofaringe) y la función neuromuscular del paladar blando y de las paredes faríngeas. La intervención intenta lograr la unión de los fragmentos hendidos, permitir una voz agradable e inteligible, reducir la regurgitación nasal e impedir la lesión del maxilar en crecimiento.

En un niño por lo demás sano, el cierre del paladar suele practicarse antes de cumplir 1 año, lo que favorece el desarrollo normal del lenguaje. Si la intervención se demora más allá de los 3 años, se puede fijar un bulbo moldeado en la parte posterior de una prótesis dental maxilar para hablar, de modo que al contraerse los músculos faríngeos y velofaríngeos puedan ponerse en contacto los tejidos con el bulbo y se consiga el cierre de la nasofaringe, lo que ayudará a que el niño tenga una voz inteligible.

El paladar hendido generalmente cruza el borde alveolar e interfere con la formación de los dientes en la región maxilar anterior. Los dientes del área hendida se pueden desplazar, tener una forma anómala o estar ausentes. Los dientes ausentes o no funcionales se sustituyen por dispositivos protésicos.

TRATAMIENTO POSTOPERATORIO

En el postoperatorio inmediato son fundamentales unos cuidados de enfermería especiales. La aspiración suave de la nasofaringe reduce al mínimo el riesgo de complicaciones frecuentes, como atelectasia o neumonía. En la atención postoperatoria es esencial mantener la limpieza y evitar la tensión en las suturas. Se alimenta al bebé con un biberón diseñado específicamente y se le sujetan los brazos por los codos con manguitos. Durante 3 semanas se mantiene una dieta líquida o semiliquida. Las manos del paciente, así como los juguetes y otros cuerpos extraños, deben mantenerse alejados de la zona operada.

SECUELAS

La otitis media recidivante y la hipoacusia subsiguiente son frecuentes como consecuencia del paladar hendido. El desplazamiento de las arcadas maxilares y las malposiciones dentales suelen requerir una corrección ortodóncica. Pueden existir o persistir defectos de dicción y disfunción velofaríngea como consecuencia de una disfunción fisiológica, insuficiencia anatómica, maloclusión o del cierre quirúrgico incorrecto del paladar. Esta habla se caracteriza por la emisión nasal del aire y por una calidad hipernasal para ciertos sonidos, o por una articulación incorrecta compensatoria (paradas glóticas). Tanto antes como, a veces, después de la cirugía palatina, el trastorno del lenguaje se debe a una insuficiencia funcional del paladar y de la musculatura faríngea. Los músculos del paladar blando y de las paredes lateral y posterior de la nasofaringe constituyen una válvula que separa la nasofaringe de la orofaringe durante la deglución y en la producción de ciertos sonidos. Si la válvula no funciona de forma adecuada, es difícil crear en la boca la presión suficiente para emitir sonidos oclusivos como p, b, d o t, o las sibilantes como la s, lo que hace que determinadas palabras se vuelvan ininteligibles. Tras la operación o la aplicación de una prótesis puede ser necesaria la logopedia.

DISFUNCIÓN VELOFARÍNGEA

El trastorno del habla característico del niño con paladar hendido puede deberse también a otras alteraciones óseas o neuromusculares, en las que no es posible lograr un cierre eficaz entre la orofaringe y la nasofaringe durante la deglución y la fonación. La adenoidectomía puede desencadenar hipernasalidad franca en un niño predisposto a padecer alteraciones en la dicción. Si existe una función neuromuscular adecuada, el movimiento palatofaríngeo se compensa y puede desaparecer el habla defectuosa, aunque se precisa logopedia. En otros casos, la involución lenta de las adenoides permite la compensación gradual de la función muscular palatina y faríngea. Esto puede explicar por qué algunos niños con paladar hendido submucoso, u otra alteración similar predisponente a la incompetencia palatofaríngea, no manifiestan defectos del lenguaje.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la incompetencia velofaríngea son similares a los del paladar hendido, aunque algunos signos clínicos varían. Puede haber habla hipernasal (sobre todo notoria en la articulación de consonantes como p, b, d, t, v, f y s); un llamativo movimiento constrictor de las alas nasales durante el habla; incapacidad para silbar, hacer gárgaras, soplar una vela o inflar un globo; salida de líquido por la nariz al intentar beber tumulado, y otitis media con hipoacusia. La inspección oral puede revelar un paladar hendido, un paladar relativamente corto con una gran orofaringe, una actividad muscular del paladar blando y la faringe mínima, notablemente asimétrica o ausente durante la fonación o el reflejo nauseoso, o una hendidura submucosa.

La incompetencia velofaríngea también puede demostrarse mediante radiografías. Debe colocarse la cabeza con cuidado para obtener una auténtica proyección lateral; se obtiene una placa con el paciente en reposo y otra durante la fonación continua de la vocal u. En caso de que la función sea normal, el paladar blando contacta con la pared faríngea posterior, mientras que en la incompetencia velofaríngea no existe tal contacto.

En algunos casos escogidos de incompetencia velofaríngea puede colocarse el paladar hacia atrás o realizarse una faringoplastia utilizando un colgajo de tejido de la pared faríngea posterior. También se han empleado con éxito dispositivos dentales para el habla. El tipo de cirugía está en relación con los hallazgos detectados durante la nasoendoscopia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 337

Síndromes con manifestaciones bucales

Vineet Dhar

Muchos síndromes presentan manifestaciones faciales, bucales y dentales acompañantes o características (v. síndrome de Apert, cap. 609.11; enfermedad de Crouzon, cap. 609.11; síndrome de Down, cap. 98.2).

La osteogénesis imperfecta se acompaña con frecuencia de **dentinogénesis imperfecta** (v. cap. 333, [fig. 333.2](#)). Según la gravedad del cuadro clínico, el tratamiento de la dentición varía desde una actitud preventiva rutinaria y monitorización con restauraciones hasta la cobertura de los dientes posteriores afectados con coronas de acero inoxidable para evitar una pérdida dental adicional y mejorar el aspecto. La dentinogénesis imperfecta también puede aparecer de forma aislada sin acompañarse de alteraciones óseas.

Otro síndrome, la **displasia cleidocraneal**, cursa con alteraciones orofaciales como protuberancia frontal, hipoplasia maxilar y dientes supernumerarios. Los dientes primarios pueden quedar retenidos mientras los dientes permanentes siguen sin erupcionar. Es frecuente que existan dientes supernumerarios, sobre todo en el área premolar. Puede requerirse una extensa rehabilitación dental para corregir el apiñamiento dental grave, los dientes supernumerarios y la falta de erupción dental.

Las **displasias ectodérmicas** son un grupo heterogéneo de enfermedades en el cual las manifestaciones orales varían desde una afectación pequeña o nula (la dentición es normal) hasta casos en los que los dientes están total o parcialmente ausentes o malformados (cap. 668). Dado que en ausencia de dientes el hueso alveolar no se desarrolla, las apófisis alveolares pueden estar ausentes de forma total o parcial y el sobrecierre mandibular resultante provoca protrusión labial. El desarrollo facial no se altera en ningún otro sentido. Los dientes, si están presentes, varían desde normales hasta pequeños y cónicos. Si existe aplasia de las glándulas salivales labiales y bucales puede asociarse irritación y sequedad de la mucosa oral. Los pacientes con displasia ectodérmica pueden necesitar prótesis dentales parciales o completas, incluso a una edad muy temprana. De esta manera se establece la altura vertical entre el maxilar y la mandíbula, lo que mejora la posición de los labios y los rasgos faciales, además de restaurar la función masticatoria.

El **síndrome de Pierre Robin** consiste en micrognatia que suele asociarse a un paladar muy ojival o hendido ([fig. 337.1](#)). La lengua suele ser de tamaño normal, pero el suelo de la boca está acortado por delante. Puede ocurrir una obstrucción de las vías respiratorias, sobre todo en la inspiración, que generalmente requiere tratamiento para impedir la asfixia. Hay que mantener al lactante en decúbito prono o posición semiprona para que la lengua caiga hacia delante y se alivie la obstrucción respiratoria. Algunos pacientes precisan una traqueotomía. Los procedimientos de distracción mandibular en el recién nacido pueden mejorar el tamaño mandibular, favorecer la respiración y facilitar las tomas orales de alimento.

Puede producirse un crecimiento mandibular espontáneo suficiente en pocos meses para aliviar la posible obstrucción de las vías respiratorias. Con frecuencia, el crecimiento de la mandíbula consigue un perfil normal a los 4-6 años de vida. El 30-50% de los niños con el síndrome de Pierre Robin tienen un **síndrome de Stickler** (tipos I-VI), una enfermedad autosómica dominante que incluye otros hallazgos, como articulaciones prominentes, artritis, hipotonía, articulaciones hiperextensibles, prolapsos de la válvula mitral, hipoacusia, problemas raquídeos (escoliosis, cifosis, platispondilia) y alteraciones oculares (miopía elevada, glaucoma, cataratas desprendimiento de retina). Los síntomas pueden variar mucho, incluso en una misma familia. En muchos pacientes con síndrome de Stickler (aunque no en todos) se encuentran mutaciones en los genes que producen colágeno (*COL2A1* en la mayoría; *COL11A1* en otros). El síndrome de delección del cromosoma 22q11.2 (síndrome velocardiofacial) es otro síndrome asociado con el síndrome de Pierre Robin.

La **disostosis mandibulofacial** (síndrome de Treacher Collins o síndrome de Franceschetti) es un síndrome autosómico dominante que afecta



Fig. 337.1 Síndrome de Pierre Robin. (De Clark DA: Atlas of neonatology, ed 7, Philadelphia, 2000, WB Saunders, p. 144.)

principalmente a la cara. El aspecto facial es variable, pero se caracteriza por hendiduras palpebrales oblicuas hacia abajo, colobomas de los párpados inferiores, pómulos hundidos, fistulas ciegas que se abren entre la comisura bucal y la oreja, pabellones auriculares dismórficos, crecimiento atípico del cabello que se extiende hacia las mejillas, mentón retráido y boca grande. Son frecuentes las hendiduras faciales, las alteraciones de las orejas y la sordera. La mandíbula suele ser hipoplásica. Con frecuencia, la rama está poco desarrollada y la apófisis coronoides y el cóndilo mandibular están aplastados, o incluso puede existir aplasia de estos. La bóveda palatina puede ser ojival o hendida. Las maloclusiones dentales son frecuentes. Los dientes pueden faltar, estar desplazados, ser hipoplásicos o disponerse en una mordida abierta. Inicialmente, las principales preocupaciones son la respiración y los problemas para la alimentación. Pueden realizarse cirugías para restablecer la estructura facial normal, que pueden incluir la reparación del paladar hendido, la reconstrucción cigomática y orbitaria, la reconstrucción palpebral inferior, la reconstrucción de los pabellones auriculares y la cirugía ortognática.

La presentación de la **microsomía hemifacial** puede ser muy variable, pero suele caracterizarse por hipoplasia unilateral de la mandíbula, que se puede asociar con parálisis parcial del nervio facial, hipoplasia del oído y fistulas ciegas entre las comisuras de la boca y las orejas. Se puede desarrollar asimetría facial grave y maloclusión como consecuencia de la hipoplasia del cóndilo mandibular en el lado afectado. La deformidad congénita del cóndilo tiende a acentuarse con la edad. Para minimizar esta deformidad podría estar indicada la cirugía craneofacial precoz. Esta alteración se puede asociar con deformidades a nivel vertebral y ocular (espectro óculo-aurículo-vertebral, incluido el síndrome de Goldenhar); por tanto, está indicado el estudio radiológico vertebral y costal para determinar la extensión de la afectación esquelética.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 338

Caries dental

Vineet Dhar

ETIOLOGÍA

El desarrollo de la caries dental depende de la interrelación entre la superficie de los dientes, los carbohidratos de la dieta y las bacterias específicas de la boca. Los ácidos orgánicos que se forman durante la fermentación bacteriana de los carbohidratos de la dieta reducen el pH de la placa dental adyacente al diente hasta el punto que se inicia la desmineralización. Las lesiones incipientes aparecen al principio como **manchas blancas y opacas** en el esmalte. Con la pérdida progresiva del mineral del diente aparecen cavitaciones (fig. 338.1).

El grupo de microorganismos *Streptococcus mutans* se asocia con el desarrollo de la caries dental. Estas bacterias pueden adherirse al esmalte, producir abundante ácido y sobrevivir con un pH bajo. Una vez que la superficie del esmalte presenta cavitaciones, los dientes son colonizados por otras bacterias orales (lactobacilos) que producen ácido e intensifican la desmineralización dentaria. La desmineralización provocada por los ácidos bacterianos está en relación con la frecuencia y el tipo de los carbohidratos ingeridos. La sacarosa es el azúcar más cariogénico debido a que el producto intermedio durante el metabolismo bacteriano es el glucano, un polímero que permite a las bacterias adherirse con mayor rapidez a las estructuras de los dientes. Las conductas alimentarias, como el consumo de bebidas edulcoradas en un biberón o el consumo de caramelos pegajosos, incrementan el potencial cariogénico de los alimentos debido a la retención prolongada del azúcar en la boca.

EPIDEMIOLOGÍA

Según el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 2011-2012, alrededor del 15% de los niños de 2-8 años tenían uno o más dientes primarios afectados por caries dental (fig. 338.2). En la dentición permanente, más del 10% de los niños de 12-15 años tenían caries dental y un 25% de los niños estaban afectados a los 16-19 años (fig. 338.3).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La caries dental de la dentición primaria suele comenzar en las fosas y fisuras. Las pequeñas lesiones pueden diagnosticarse con dificultad mediante inspección visual, pero las lesiones mayores se observan como zonas oscuras o cavitaciones de las superficies de oclusión (fig. 338.4). La segunda localización en frecuencia es en las superficies proximales (superficies de contacto entre los dientes). La caries agresiva en los lactantes y en los niños pequeños también se denomina **caries precoz de la infancia** y se atribuye a la colonización temprana del niño por bacterias cariogénicas junto con la frecuente ingestión de azúcar, ya sea en alimentos líquidos o sólidos. El proceso de la caries en esta situación comienza antes y, por consiguiente, puede afectar a los incisivos maxilares en primer lugar, tras lo que progresa a los molares cuando hacen erupción.



Fig. 338.1 Lesiones iniciales de caries (puntos blancos) alrededor de los cuellos de los incisivos centrales maxilares.

La prevalencia de la caries no tratada era significativamente mayor en niños de 3-9 años que vivían en o por debajo del nivel de pobreza establecido según criterios federales en comparación con los que vivían por encima. Aparte de la alta frecuencia de consumo de azúcar y de la colonización con bacterias cariogénicas, otros factores favorecedores son el bajo nivel

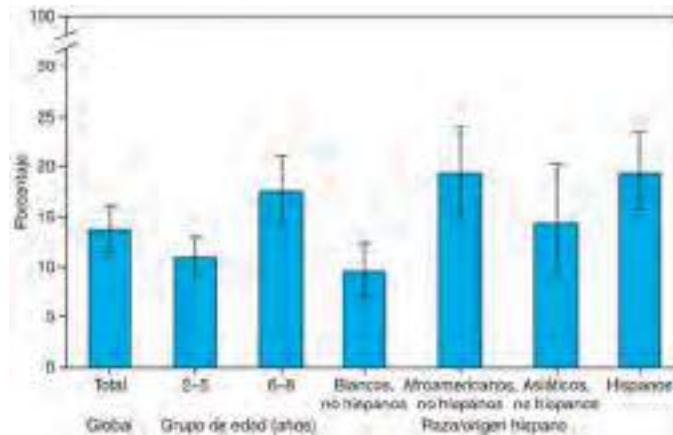


Fig. 338.2 Prevalencia* de caries dental no tratada† en los dientes primarios§ en niños de 2-8 años, por grupo de edad y la raza/origen hispano; National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2014.

*Los intervalos de confianza del 95% se indican con barras de error.

†La caries dental no tratada se define como caries dental (cavidades dentales) que no ha recibido un tratamiento apropiado. Los datos fueron recopilados por odontólogos en el centro de exploración móvil como parte del componente de salud dental del National Health and Nutrition Examination Survey. §Los dientes primarios son los primeros dientes (dientes de leche), que se desprenden y son sustituidos por los dientes permanentes. (De Centers for Disease Control and Prevention: Prevalence of untreated dental caries in primary teeth among children aged 2-8 years, by age group and race/Hispanic origin—National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2014. MMWR 66[9]:261, 2017.)

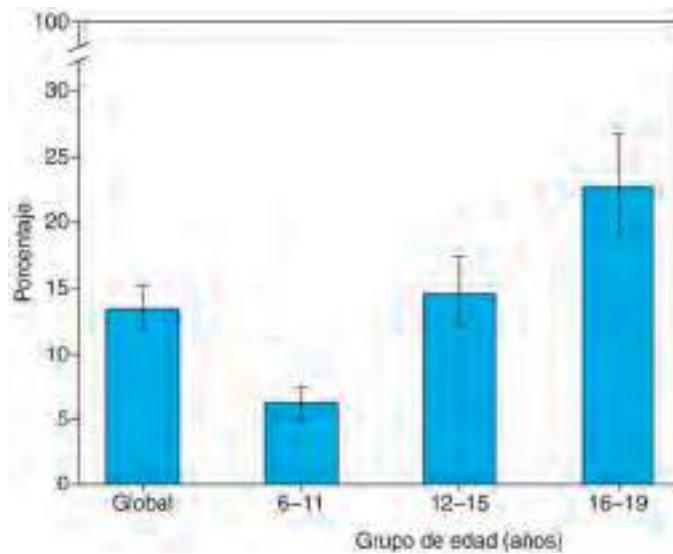


Fig. 338.3 Prevalencia* de caries dental no tratada† en los dientes permanentes en niños y adolescentes de 6-19 años, por grupo de edad; National Health and Nutrition Examination Survey, Estados Unidos, 2011-2014. *Los intervalos de confianza del 95% se indican con barras de error.

†La caries dental no tratada se define como caries dental (cavidades dentales) que no ha recibido un tratamiento apropiado. Los datos fueron recopilados por odontólogos en el centro de exploración móvil como parte del componente de salud dental del National Health and Nutrition Examination Survey. (De Centers for Disease Control and Prevention: Prevalence of untreated dental caries in permanent teeth among children and adolescents aged 6-19 years, by age group—National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2011-2014. MMWR 66[1]:36, 2017.)



Fig. 338.4 Caries descontrolada en un niño de 3 años. Obsérvense las lesiones oscuras y cavitadas en las superficies de las fisuras de los molares inferiores.

socioeconómico de la familia, la presencia de otros familiares con caries dental, una situación reciente de inmigración del niño, así como la presencia visual de placa dental en este. Los niños que desarrollan pronto caries están predispuestos a padecerla en edades posteriores. Por tanto, una prevención adecuada del desarrollo de caries precoz de la infancia puede dar lugar a la desaparición de los problemas dentales principales en los niños pequeños y menos caries dental en la infancia tardía.

En los adolescentes, la prevalencia de la caries dental era mayor en el grupo de 16-19 años (67%) que en el de 12-15 años (50%). De forma global, la presencia de caries no difería significativamente en función de la raza, el origen hispano o los niveles de pobreza.

COMPLICACIONES

Si no se trata, la caries dental suele destruir la mayor parte de los dientes, se extiende a la pulpa dental (fig. 338.5) y desencadena una inflamación de la pulpa (**pulpitis**) y un dolor manifiesto. La pulpitis puede progresar a necrosis, con invasión bacteriana del hueso alveolar, que provoca un absceso dental (fig. 338.6). Las señales de alarma de una difusión seria de una infección dental se indican en la tabla 338.1. La infección de un diente primario puede alterar el desarrollo normal del diente permanente que lo ha de sustituir. En algunos casos, este proceso puede conducir a la diseminación de la infección a otros espacios faciales (fig. 338.7).

TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la edad a la que aparece la caries. Los niños menores de 3 años son incapaces de cooperar con el tratamiento dental y con frecuencia se les ha de sedar o incluso aplicarles anestesia general para la corrección de las caries. Después de los 4 años, los niños pueden en general afrontar las reparaciones dentales solamente con anestesia local. Los niños con deterioro neurológico o retraso del desarrollo pueden requerir anestesia general para procedimientos dentales a edades más avanzadas.

El tratamiento dental, usando amalgama de plata, composites plásticos o coronas de acero inoxidable, puede reparar la mayoría de los dientes cariados. Si la caries afecta a la pulpa dental puede ser necesario extraer la misma de forma parcial (pulpotomía) o total (pulpectomía). Si se ha de extraer un diente puede ser necesario aplicar un mantenedor de espacio interdental para evitar la migración de otros dientes, lo que posteriormente puede provocar una malposición de los dientes permanentes que les han de suceder.

El tratamiento médico del dolor y de la infección que acompañan a la caries dental no tratada varía según la extensión del proceso y el estado de salud del paciente. La infección dental circunscrita a la unidad alveolo-dentaria puede combatirse con medidas locales (extracción, pulpectomía). La antibioterapia oral se indica si la infección dental se asocia con fiebre, celulitis, hinchazón de la cara o si es difícil anestesiar el diente por presentar inflamación. La penicilina es el fármaco de elección, salvo si existen antecedentes de alergia a esta, en cuyo caso la eritromicina y la clindamicina serían los antibióticos de segunda elección. Los analgésicos orales, como el ibuprofeno, suelen ser fármacos adecuados para aliviar el dolor.

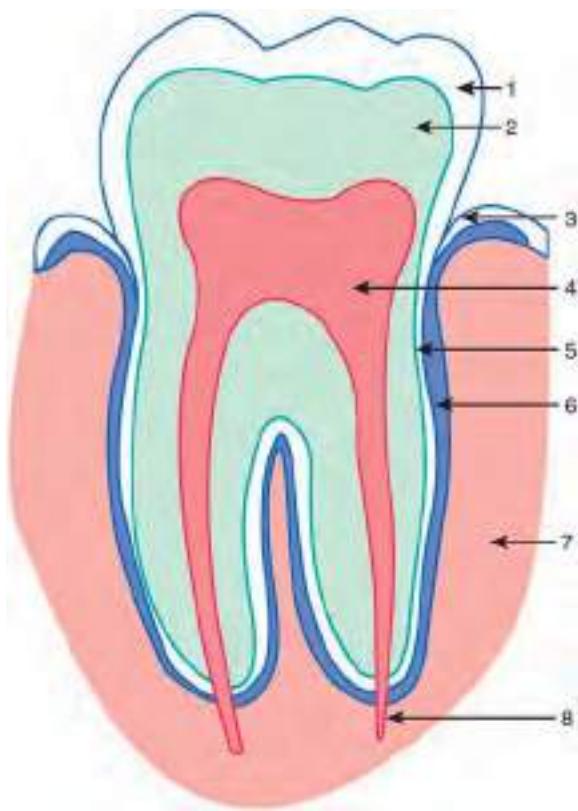


Fig. 338.5 Anatomía dental básica: 1, esmalte; 2, dentina; 3, margen gingival; 4, pulpa; 5, cemento; 6, ligamento periodontal; 7, hueso alveolar; 8, fascículo neurovascular.



Fig. 338.6 Tumefacción facial por un primer molar abscesificado. La resolución de la inflamación puede lograrse con un ciclo de antibióticos seguido de la extracción o la endodoncia de la pieza dental afectada.

PREVENCIÓN

El cribado, la evaluación del riesgo y el tratamiento preventivo de la caries dental en los niños pequeños debe formar parte del ámbito de los médicos, porque los niños menores de 3 años no suelen recibir cuidados de un

Tabla 338.1 Señales de alerta sugestivas de la diseminación de una infección dental

- Fiebre
- Taquicardia o taquipnea
- Trismo; puede ser relativo debido a dolor, o absoluto debido a una colección en el músculo
- Elevación de la lengua y del piso de la boca, babeo
- Celulitis periorbitaria
- Dificultades para hablar, deglutar y respirar
- Hipotensión
- Leucocitosis
- Linfadenopatías
- Deshidratación

De Robertson DP, Keys W, Rautemaa-Richardson R, et al: Management of severe acute dental infections. *BMJ* 350:h1300, 2015 (Box 3, p. 151).

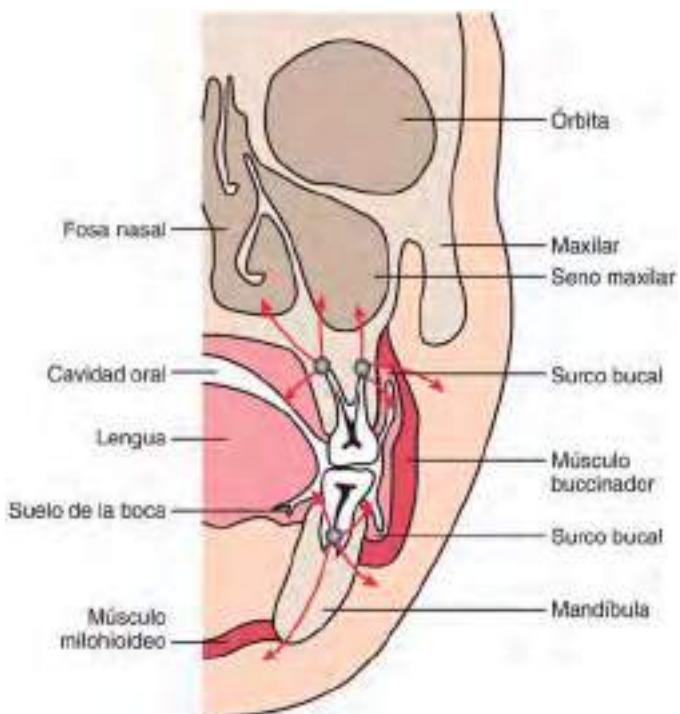


Fig. 338.7 La diseminación de la infección en la región maxilofacial se complica por la variedad de estructuras vitales. Las vías de diseminación se determinan por los planos fasciales, lo que afecta a la presentación y el tratamiento de cada subdivisión de la infección cervicofacial. (De Robertson DP, Keys W, Rautemaa-Richardson R, et al: Management of severe acute dental infections. *BMJ* 350:h1300, 2015. Fig. 3, p. 151.)

odontólogo. La prevención de la caries en la infancia precoz es crucial, porque, si no se comienza una asistencia odontológica primaria o no tiene éxito, los dientes pueden desarrollar caries que requieran un tratamiento restaurador. Este tratamiento para la caries en niños pequeños puede requerir sedación o anestesia general, con sus costes elevados y posibles riesgos para la salud asociados. Además, la recidiva de las lesiones cariosas es elevada una vez que se desarrollan.

Debido a que los médicos ven en consulta a los lactantes y niños pequeños de forma periódica, desempeñan un papel destacado en el cribado de la caries en niños menores de 3 años; hay que ofrecer instrucciones preventivas, aplicar medidas profilácticas (como el barniz de fluoruro) y remitir al niño al dentista si existen problemas.

Tabla 338.2 Calendario de aplicación suplementaria de fluoruro

EDAD	FLUORURO EN EL AGUA DOMÉSTICA		
	<0,3 (PPM)	0,3-0,6 (PPM)	>0,6 (PPM)
6 meses-3 años	0,25*	0	0
3-6 años	0,50	0,25	0
6-16 años	1,00	0,50	0

*Miligramos de fluoruro diarios.

Fluoruro

La medida preventiva más eficaz contra la caries dental es la fluoración del suministro de agua de las poblaciones con un contenido de fluoruro adecuado. La fluoración del agua con una concentración de fluoruro de 0,7-1,2 mg por litro (ppm) se introdujo en Estados Unidos en la década de 1940. Como en la actualidad la fluoración del suministro de agua es una más de las fuentes de fluoruro, el Department of Health and Human Services propone eliminar el rango de fluoruro y en su lugar limitar la recomendación al límite inferior de 0,7 ppm de fluoruro. El motivo es equilibrar los beneficios de prevenir la caries dental a la vez que se reduce el riesgo de fluorosis. Los niños que viven en zonas con agua deficiente en fluoruro o que consumen sobre todo agua embotellada y que se encuentran en una situación de riesgo de padecer caries se pueden beneficiar de los suplementos de fluoruro de la dieta ([tabla 338.2](#)). Si el paciente consume el agua de un suministro privado puede ser necesario un análisis de fluoruros de esta antes de prescribir suplementos de flúor. Para evitar posibles sobredosis, la prescripción de fluoruro no debería de superar los 120 mg. Sin embargo, debido a la confusión respecto a los suplementos de fluoruro entre los médicos y progenitores, la asociación de los suplementos con la fluorosis y la falta de cumplimiento de los progenitores con la administración diaria, es posible que los suplementos ya no sean el tratamiento de primera línea para evitar la caries en los preescolares.

La aplicación de fluoruro tópico a diario puede realizarse utilizando una pasta de dientes fluorada. El uso supervisado de una cantidad de pasta menor del tamaño de un guisante (alrededor de 0,25 g) en el cepillo dental en los niños de 3-6 años reduce el riesgo de fluorosis. Los niños menores de 3 años deberían cepillarse con una pizca o una cantidad del tamaño de un grano de arroz de pasta fluorada. Se ha descrito que las aplicaciones profesionales de fluoruro tópico realizadas dos veces al año reducen la caries en alrededor del 30%. El barniz de fluoruro es ideal para las aplicaciones profesionales en los preescolares, por su facilidad de uso, incluso por profesionales no dentistas, así como por su seguridad, debido a la existencia de aplicadores monodosis. Los productos disponibles vienen en recipientes de 0,25; 0,4 o 0,6 ml de barniz, correspondientes a 5,6; 9,0 o 13,6 mg de fluoruro, respectivamente. El barniz de fluoruro debería administrarse 2 veces al año en los preescolares que tengan un riesgo moderado de caries y 4 veces al año en los niños con alto riesgo de caries.

Higiene oral

El cepillado diario, especialmente con pasta de dientes fluorada, ayuda a prevenir la caries dental. La mayoría de los niños menores de 8 años no ha adquirido la coordinación necesaria para conseguir un cepillado dental adecuado. Por tanto, los padres han de responsabilizarse de la higiene oral del niño, adaptando su intervención a las habilidades cambiantes del niño.

Dieta

Los progenitores no suelen conocer que el consumo frecuente de bebidas de fruta edulcoradas tiene un alto potencial cariogénico. El consumo de bebidas edulcoradas en un biberón o sorbiéndolas de una taza debería desaconsejarse y se debe hacer todo lo posible para instruir a los padres a que su hijo tome solo bebidas edulcoradas en las comidas, sin superar los 175 ml diarios.

Selladores dentales

Los selladores dentales plásticos son eficaces para la prevención de la caries en la fosa y fisura de los molares primarios y permanentes. Resultan más eficaces si se aplican poco después de la erupción de los dientes y si se usan en los niños que tienen hendiduras y fisuras profundas en los molares. Se ha demostrado que los selladores reducen la incidencia de caries un 85% en 7 años.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 339

Enfermedades periodontales

Vineet Dhar

El periodonto incluye la encía, el hueso alveolar, el cemento y el ligamento periodontal (v. fig. 338.5).

GINGIVITIS

Una mala higiene oral provoca la acumulación de placa dentaria en la interfase gingivodental que activa una respuesta inflamatoria con enrojecimiento e hinchazón de la encía a nivel localizado o generalizado. Más de la mitad de los niños estadounidenses en edad escolar presenta gingivitis. En los casos graves la encía sangra de forma espontánea y hay halitosis. El tratamiento consiste en una higiene oral adecuada (cepillado dental cuidadoso acompañado de limpieza de los dientes con hilo dental), con lo que cabe esperar una resolución completa del cuadro. Las fluctuaciones de los niveles hormonales durante el comienzo de la pubertad pueden aumentar la respuesta inflamatoria a la placa. Es improbable que la gingivitis en los niños sanos progrese a periodontitis (inflamación del ligamento periodontal que provoca pérdida del hueso alveolar).

PERIODONTITIS AGRESIVA INFANTIL (PERIODONTITIS PREPUBERAL)

La periodontitis que aparece en los niños antes de la pubertad es una enfermedad rara que comienza frecuentemente entre el momento de la erupción de los dientes primarios y los 4 o 5 años. La enfermedad puede ser localizada o generalizada. Hay una rápida pérdida ósea, lo que con frecuencia lleva a una pérdida prematura de los dientes primarios. A menudo se asocia con procesos sistémicos, como neutropenia, defectos de la adhesión o migración leucocitaria, hipofosfatemia, síndrome de Papillon-Lefèvre, leucemia e histiocitosis de células de Langerhans. Sin embargo, en muchos casos no aparece un problema médico subyacente. No obstante, se requieren estudios diagnósticos para descartar una enfermedad sistémica de base.

El tratamiento comprende una limpieza dental agresiva realizada por un profesional, extracción estratégica de los dientes afectados y antibioterapia. Hay pocos estudios que reflejen el éxito del tratamiento a largo plazo si existe pérdida ósea alrededor de los dientes primarios.

PERIODONTITIS AGRESIVA EN LA ADOLESCENCIA

La periodontitis agresiva localizada (PAL) en adolescentes se caracteriza por una pérdida acelerada de la encía insertada y del hueso alveolar, sobre todo en los dos primeros molares y los incisivos. La prevalencia global en Estados Unidos es inferior al 1%, pero la prevalencia entre los afroamericanos es del 2,5%. Esta forma de periodontitis se asocia con una cepa de la bacteria *Aggregatibacter (Actinobacillus)*. Además, los neutrófilos de los pacientes afectados por la periodontitis agresiva pueden tener defectos quimiotácticos o fagocíticos. Si no se trata, los dientes afectados pierden su fijación y se caen. Los métodos terapéuticos varían según la gravedad de la afectación. Los enfermos diagnosticados al comienzo del proceso se suelen tratar con desbridamiento quirúrgico o no quirúrgico junto con tratamiento antibiótico. El pronóstico depende del grado de afectación inicial y del cumplimiento del tratamiento.

La periodontitis agresiva generalizada (PAG) es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes y se caracteriza por una pérdida generalizada de la encía insertada interproximal y de hueso, incluidos tres dientes que no son los primeros molares y los incisivos.

HIPERTROFIA GINGIVAL INDUCIDA POR CICLOSPORINA O DIFENILHIDANTOÍNA

La administración de ciclosporina para suprimir el rechazo de los órganos o de la difenilhidantoína como terapia antimarial, y en algunos casos de los bloqueantes de los canales del calcio, se acompaña de una hipertrofia

generalizada de las encías. La difenilhidantoína y sus metabolitos poseen una acción estimulante directa sobre los fibroblastos gingivales que provoca una síntesis acelerada del colágeno. La difenilhidantoína induce menos hiperplasia gingival en los pacientes que mantienen una higiene meticulosa de la boca.

La hiperplasia gingival aparece en el 10-30% de los pacientes tratados con difenilhidantoína. Las manifestaciones graves son el engrosamiento macroscópico de la encía que, a veces, llega incluso a cubrir los dientes, edema y eritema de la encía, infección secundaria que acaba en la formación de abscesos, desplazamiento de los dientes e inhibición de la caída de los dientes primarios con la subsiguiente impactación de los dientes permanentes. El tratamiento se ha de enfocar hacia la prevención y, si es posible, se ha de suprimir la administración de difenilhidantoína o ciclosporina. Los pacientes que han de seguir un tratamiento con dichos fármacos durante mucho tiempo precisan una revisión dental frecuente y una higiene de la boca muy cuidadosa. Las formas graves de hipertrofia gingival han de tratarse con gingivectomía; sin embargo, la lesión recidivará si se continúan administrando los fármacos implicados.

PERICORONITIS AGUDA

Es una inflamación aguda del repliegue gingival que cubre parcialmente la corona de un diente que no ha erupcionado del todo; afecta con mayor frecuencia a los molares permanentes mandibulares. La acumulación de residuos y bacterias entre el repliegue gingival y el diente causa una respuesta inflamatoria. Una variante de esta situación es el absceso gingival debido al atrapamiento de bacterias procedentes de bandas o coronas ortodóncicas. La inflamación se puede asociar con trismo y dolor intenso. Si no se trata puede provocar infección de los espacios faciales y celulitis facial.

El tratamiento consiste en desbridamiento y lavado local, colutorios de solución salina caliente y antibioterapia. Cuando la fase aguda ha remitido, la resección del colgajo gingival evita la recidiva. Un diagnóstico precoz de la impactación parcial de los terceros molares mandibulares y su posterior extracción evitan que se desarrolle la pericoronitis en estas zonas.

ENFERMEDAD PERIODONTAL NECROSANTE (GINGIVITIS ULCERATIVA NECROSANTE AGUDA)

La enfermedad periodontal necrosante, denominada en el pasado también «boca de trinchera», es una enfermedad periodontal específica asociada con fusobacterias y espiroquetas bucales. Sin embargo, no está claro si las bacterias inician la enfermedad o son invasores secundarios. Es raro que aparezca en los niños sanos de países desarrollados, con una prevalencia en Estados Unidos inferior al 1%, pero se observa más a menudo entre los niños y adolescentes de áreas en desarrollo de África, Asia y Sudamérica. En ciertos países africanos, donde es frecuente que los niños sufran malnutrición proteica, la lesión puede extenderse hasta los tejidos adyacentes, causando necrosis de las estructuras faciales (*cancrum oris* o *noma*).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad periodontal necrosante consisten en necrosis y ulceración de la encía interdental, presencia de una seudomembrana grisácea adherente sobre la encía afectada, halitosis, adenopatías cervicales, malestar y fiebre. El proceso se puede confundir con la gingivoestomatitis herpética aguda. El estudio microscópico con campo oscuro de los residuos procedentes de las lesiones necrosantes demostrará acumulaciones densas de espiroquetas.

El tratamiento de la enfermedad periodontal necrosante se divide en un tratamiento agudo con desbridamiento local, sustancias oxigenantes (aplicación directa de peróxido de carbamida al 10% en glicerol anhídrido cuatro veces al día) y analgésicos. Suele producirse una resolución espectacular a las 48 horas tras el inicio del tratamiento. Si un paciente tiene fiebre, los antibióticos (penicilina o metronidazol) pueden ser un tratamiento complementario esencial. Puede ser necesario aplicar una segunda fase de tratamiento si el cuadro agudo ha provocado un daño morfológico irreversible del periodonto. La enfermedad no es contagiosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 340

Traumatismos dentales

Vineet Dhar

Las lesiones traumáticas de la boca se pueden clasificar en tres grupos: lesiones dentales, lesiones de los tejidos blandos (contusiones, laceraciones, abrasiones, punciones, avulsiones y quemaduras) y lesiones de la masa ósea del maxilar o la mandíbula (fracturas maxilares, mandibulares o ambas).

LESIONES DENTALES

Alrededor del 10% de los niños entre los 18 meses y los 18 años sufren traumatismos dentales graves. Las lesiones bucales son las segundas más frecuentes y suponen el 18% de todas las lesiones somáticas en el grupo de edad de 0-6 años. Las lesiones dentales son las más frecuentes de las lesiones bucales, seguidas por las de los tejidos blandos. Hay, al parecer, tres edades en las que existe una mayor propensión: la edad preescolar (1-3 años), en la que abundan, en general, las caídas y el maltrato infantil, la edad escolar (7-10 años), cuando suelen ser secundarios a accidentes de bicicleta y de los patios de recreo, y los adolescentes (16-18 años), cuando los traumatismos dentales suelen deberse a peleas, accidentes deportivos y de tráfico. Las lesiones dentales son más frecuentes en los niños con dientes salientes. Los niños con malformaciones craneofaciales o con déficits neuromusculares también presentan más riesgo de sufrir lesiones dentales. Éstas pueden afectar a los tejidos dentales duros, la pulpa dental (nervio) y las estructuras periodontales (hueso circundante y tejidos de sostén) (fig. 340.1 y tabla 340.1).

Las fracturas de los dientes pueden ser no complicadas (se limitan a los tejidos dentales duros) o complicadas (afectan a la pulpa). Si la pulpa queda al descubierto se contaminará con bacterias, lo que puede provocar infección y necrosis pulpar. En este caso, el tratamiento se complica y el pronóstico es peor.

Los dientes que se afectan con mayor frecuencia son los incisivos maxilares. Las fracturas no complicadas de la corona se tratan cubriendo la dentina expuesta y colocando una restauración estética. Las fracturas complicadas de la corona que afectan a la pulpa dental suelen requerir un tratamiento endodóntico (del conducto radicular). Las fracturas de la raíz y de la corona-raíz suelen requerir extenso tratamiento dental. Si estas lesiones afectan a los dientes primarios pueden provocar un desarrollo alterado de la dentición permanente, por lo que las lesiones significativas de los incisivos primarios han de tratarse mediante extracción.

Las lesiones traumáticas de la cavidad oral deben ser atendidas por el odontólogo lo antes posible, incluso aunque parezca que los dientes están intactos. El conjunto de los datos iniciales (radiografías, patrones de movilidad, respuesta a estímulos específicos) permite al dentista valorar la posibilidad de complicaciones futuras.

LESIONES DE LAS ESTRUCTURAS PERIODONTALES

Los traumatismos dentales que afectan a las estructuras periodontales encargadas del sostén de los dientes generalmente se asocian con desplazamiento o movilidad de éstos. Estas lesiones son más frecuentes en la dentición primaria que en la permanente. Los traumatismos del periodonto se clasifican en contusión, subluxación, intrusión, extrusión y avulsión.

Contusión

Las agresiones que provocan lesiones leves del ligamento periodontal se denominan *contusiones*. Los dientes que sufren estas lesiones no presentan movilidad ni desplazamiento, pero reaccionan muy intensamente a la percusión (golpeo suave de los dientes con un instrumento). Este tipo de lesión no suele requerir tratamiento y se resuelve sin complicaciones. Los incisivos primarios que sufren contusiones pueden cambiar de color; este signo suele ser sinónimo de degeneración pulpar y precisa estudio por el odontólogo.

Subluxación

Los dientes subluxados muestran una movilidad horizontal, vertical o ambas de leve a moderada. Suelen haber hemorragia alrededor del cuello del diente, en el reborde gingival. No hay desplazamiento del diente. Muchos dientes subluxados deben inmovilizarse con férulas acrílicas para garantizar la suficiente reparación del ligamento periodontal. Algunos de estos dientes presentarán necrosis de la pulpa.

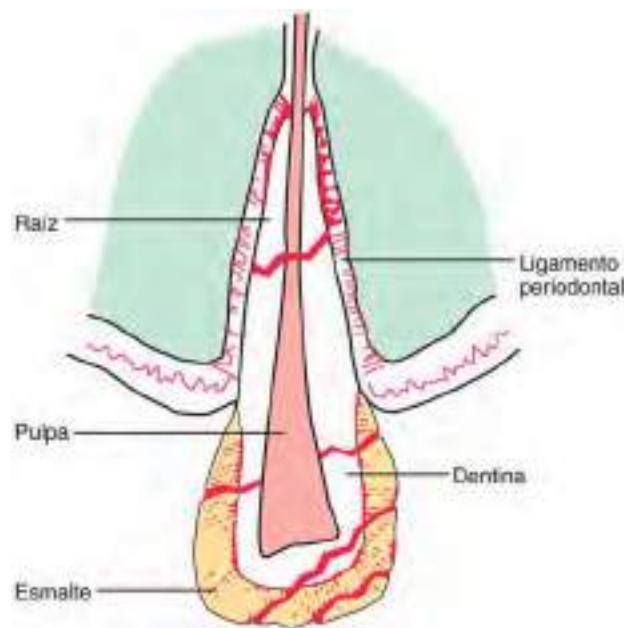


Fig. 340.1 Las fracturas dentales pueden afectar al esmalte, dentina o pulpa, y pueden producirse en la corona o en la raíz de una pieza dentaria. (De Pinkham JR: Pediatric dentistry: infancy through adolescence, Philadelphia, 1988, WB Saunders, p. 172.)

Intrusión

Los dientes incrustados son impulsados hacia adentro, en ocasiones hasta tal punto que clínicamente no son visibles. Los incisivos primarios incrustados pueden dar la falsa impresión de haber sufrido avulsión (expulsión). Para descartar la avulsión se ha de realizar una radiografía dental (figs. 340.2 y 340.3).

Extrusión

Esta lesión se caracteriza por un desplazamiento del diente desde su alveolo. El diente suele desplazarse hacia el lado lingual, con una fractura de la pared del alveolo. Estos dientes han de tratarse de inmediato; cuanto mayor sea la demora, más probabilidades habrá de que el diente quede fijo en posición anómala. El tratamiento consiste en la reducción (colocación del diente en su lugar) y fijación (férulas acrílicas). Además, con frecuencia la pulpa de estos dientes se necrosa y requiere endodoncia. La luxación hacia fuera de los dientes primarios suele tratarse con extracción, pues las complicaciones de la reducción y la fijación pueden acabar en problemas para el desarrollo de los dientes permanentes.

Avulsión

Si un diente permanente que ha sufrido una avulsión se reimplanta tan pronto como sea posible tras la lesión, existen muchas posibilidades de que el diente reimplantado quede fijo normalmente y el pronóstico es bueno. Sin embargo, si el diente permanece en un ambiente seco durante más de 1 hora, la probabilidad de que sobreviva el ligamento que sujetó el diente en su posición es baja y es frecuente el fracaso (reabsorción de la raíz, anquilosis). A los padres que presencien esta situación de urgencia se les ha de instruir para que:

- ◆ Recuperen el diente.
- ◆ Laven el diente suavemente. (No se debe restregar. No hay que tocar la raíz. Despues de taponar el lavabo, el diente se sujetará por la corona y se lava con agua del grifo.)
- ◆ Coloquen el diente en su alveolo. (Vuelva a ponerlo suavemente en su posición normal. No se preocupe si el diente sobresale ligeramente. Si el padre o el niño son aprensivos y no se atreven a reponer el diente, este debe conservarse en leche de vaca fría o en otras soluciones isotónicas frías.)
- ◆ Acudan inmediatamente al odontólogo. (Durante el traslado el niño debe mantener el diente en su alveolo con un dedo. El progenitor debe colocar al niño en un asiento apropiado para su edad, ponerle el cinturón de seguridad y conducir con precaución.)

Tabla 340.1 Lesiones de las coronas dentales

TIPO DE TRAUMATISMO	DESCRIPCIÓN	TRATAMIENTO Y DERIVACIÓN DEL PACIENTE
Lesión del esmalte (poroso)	Fractura incompleta del esmalte sin pérdida de la estructura dental	Al principio puede no requerir tratamiento, aunque debe ser evaluada periódicamente por el odontólogo
Fracturas del esmalte	Solamente fractura del esmalte dental	El diente puede ser pulido o tratado para sustituir el fragmento
Fracturas del esmalte y de la dentina	Fractura de la capa del esmalte y de la dentina del diente. Sensibilidad al frío y al aire. La pulpa se puede necrosar y provocar un absceso periapical	Remitir al paciente lo antes posible al odontólogo; la zona debe ser tratada para preservar la integridad de la pulpa subyacente
Fractura del esmalte y de la dentina con afectación de la pulpa	La contaminación bacteriana puede provocar necrosis de la pulpa, así como absceso periapical. Los dientes pueden parecer sangrantes o tener puntos pequeños rojizos	Remitir al paciente lo antes posible al dentista. El tratamiento dental de elección depende de la intensidad de la lesión, del estado de la pulpa, de la fase del desarrollo del diente, del tiempo transcurrido desde la lesión y de la existencia de otras lesiones en las estructuras de sostén. El objetivo del tratamiento es minimizar la contaminación con el fin de mejorar el pronóstico

De Josell SD, Abrams RG: Managing common dental problems and emergencies. *Pediatr Clin North Am* 38:1325–1342, 1991.

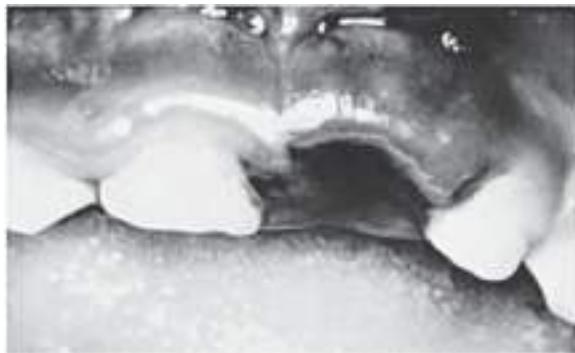


Fig. 340.2 Incisivo primario incrustado que parece arrancado.



Fig. 340.3 Radiografía oclusal que documenta la intrusión del «diente ausente» presentado en la fig. 340.2.

Una vez reimplantado, el diente ha de inmovilizarse para que quede fijo; generalmente es necesaria la endodoncia. Los primeros signos de las complicaciones que acompañan al reimplante pueden aparecer ya a la semana del traumatismo o retrasarse hasta varios años después. El seguimiento dental estricto está indicado durante 1 año como mínimo.

PROFILAXIS

Para reducir al mínimo las probabilidades de lesiones dentales:

- ◆ Todos los niños o adolescentes expuestos a traumatismos deportivos deben llevar puesto un **protector bucal**, construido por el dentista o adquirido en cualquier tienda de artículos deportivos.

- ◆ Para proteger la cabeza de las caídas, los niños o adolescentes que tienen problemas neuromusculares o crisis comiciales han de llevar casco, que debe estar provisto, además, de protectores para la cara.
- ◆ Los cascos se han de utilizar al montar en bicicleta, esquiar, patinar o ir en monopatín.
- ◆ Todos los niños o adolescentes con incisivos salientes deben ser evaluados por un odontólogo u ortodoncista pediátrico.

OTRAS CONSIDERACIONES

Los niños con un traumatismo dental también pueden haber sufrido un traumatismo craneal o cervical, y por tanto en estas situaciones es preciso realizar un estudio neurológico. Debe indicarse la profilaxis del tétanos en cualquier lesión que altere la integridad de los tejidos de la boca. También se ha de considerar siempre la posibilidad de malos tratos infantiles.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 341

Lesiones frecuentes de los tejidos blandos de la boca

Vineet Dhar

CANDIDIASIS OROFARÍNGEA

La infección orofaríngea por *Candida albicans* (muguet, moniliasis) (v. cap. 261.1) es frecuente en los recién nacidos que han tenido contacto con el microorganismo en el canal del parto o con la mama durante la lactancia materna. Las lesiones de la candidiasis orofaríngea (COF) aparecen en forma de placas blancas que cubren toda o parte de la mucosa orofaríngea. Estas placas se pueden desprender del corion subyacente que, característicamente, está inflamado o con hemorragias puntiformes. El diagnóstico se confirma mediante el estudio microscópico directo de los frotis con hidróxido de potasio y cultivo del raspado de las lesiones. La COF suele curarse de forma espontánea en los lactantes sanos, pero el tratamiento con nistatina de la cavidad oral del bebé y de los pezones de las madres lactantes acelera la recuperación.

La COF también constituye un problema considerable durante la terapia mielosupresiva. La **candidiasis sistémica** es una causa principal de morbilidad y mortalidad durante la terapia mielosupresiva, y aparece de forma



Fig. 341.1 Afta grande en un niño. (De Gürkan A, Özlü SG, Altıaylık Özer P, et al: Recurrent aphthous stomatitis in childhood and adolescence: a single-center experience. Pediatr Dermatol 32[4]:476–480, 2015. Fig. 1.)

casi exclusiva en enfermos que han tenido previamente una candidiasis orofaríngea, esofágica o intestinal. Este hecho significa que una profilaxis de la COF debe disminuir la incidencia de candidiasis sistémica. El uso de lavados con solución de gluconato de clorhexidina al 0,2% junto con antifúngicos sistémicos puede prevenir la COF, la candidiasis sistémica o la esofagitis candidásica.

ÚLCERAS AFTOSAS

La úlcera aftosa (úlcera dolorosa) es una lesión especial de la boca con tendencia a recidivar (fig. 341.1). El diagnóstico diferencial se recoge en la tabla 341.1. Se ha observado que las úlceras aftosas afectan al 20% de la población. Su etiología es desconocida, pero se han implicado reacciones alérgicas o inmunológicas infecciosas, estrés emocional, factores genéticos y lesiones de los tejidos blandos de la boca. Las lesiones seudoaftosas pueden asociarse a enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Behçet, enteropatía sensible al gluten, síndrome de fiebre-aftas-faringitis-adenitis periódicas, síndrome de Sweet, infección por VIH (sobre todo si las úlceras son grandes y cicatrizan con lentitud), así como neutropenia cíclica. Desde el punto de vista clínico, estas úlceras se caracterizan por la presencia de lesiones bien circunscritas ulcerativas, con una base blanquecina necrótica rodeada de un halo eritematoso. Las lesiones suelen durar 10-14 días y curan sin dejar cicatriz. Los tratamientos sintomáticos sin receta, como la benzocaína y la lidocaína tópica, son eficaces, al igual que los esteroides tópicos. Se ha demostrado que la tetraciclina es beneficiosa en los brotes graves, pero hay que tener cuidado en las mujeres embarazadas, puesto que se clasifica en la categoría D del embarazo según la FDA. En los niños más pequeños (≤ 8 años), la tetraciclina puede afectar a los dientes en desarrollo y causar su tinción permanente.

GINGIVOESTOMATITIS HERPÉTICA

Tras un periodo de incubación de alrededor de 1 semana, la primooinfección por el virus del herpes simple se manifiesta con fiebre y malestar, por lo general en un niño menor de 5 años (v. cap. 279). La manifestación clínica oral es variable y consiste, entre otros signos, en la presencia de encías eritematosas, hemorragias mucosas y grupos de vesículas pequeñas que aparecen por toda la boca. Suelen existir una afectación del margen mucocutáneo y de la piel perioral (fig. 341.1). Los síntomas bucales suelen asociarse a fiebre, linfadenopatías, así como disfagia para sólidos y líquidos. Los síntomas generalmente desaparecen a las 2 semanas sin dejar cicatriz. Estos niños suelen estar deshidratados, por lo que se aconseja la administración de líquidos. Los enjuagues con analgésicos y anestésicos pueden aliviar al paciente. El aciclovir oral, si se toma en los primeros 3 días del periodo sintomático en los pacientes inmunocompetentes, es beneficioso al acortar la duración de los síntomas. Es necesario tener cuidado para evitar la autoinoculación, sobre todo a los ojos.

HERPES LABIAL RECIDIVANTE

Alrededor del 90% de la población mundial desarrolla anticuerpos frente al virus del herpes simple. En los períodos intercríticos se considera que el virus permanece latente en las neuronas sensitivas. A diferencia de la gingivoestomatitis herpética primaria, que se traduce en la clínica por la aparición de múltiples vesículas dolorosas en los labios, lengua, paladar, encías y mucosa, el herpes recidivante se suele limitar a los labios. Los episodios recidivantes no suelen provocar síntomas sistémicos, salvo las molestias provocadas por el dolor y un aspecto antiestético. Se considera que la reactivación del virus se debe a la exposición a las radiaciones ultravioleta, traumatismo tisular, estrés o fiebre. El tratamiento antivírico ofrece pocas ventajas frente al tratamiento paliativo en los pacientes que padecen herpes recidivante, pero que no presentan patología sobreañadida.

Tabla 341.1 Diagnóstico diferencial de las úlceras orales

ENFERMEDAD	COMENTARIO
FRECUENTES	
Úlceras aftosas (úlceras dolorosas)	Lesiones circunscritas y dolorosas, recidivas
Úlceras traumáticas	Accidentes, mordedura crónica de las mejillas o tras anestesia local dental
Enfermedad mano-pie-boca	Lesiones dolorosas de la lengua, en la parte anterior de la cavidad bucal, en manos o en pies
Herpangina	Lesiones dolorosas limitadas al paladar blando y orofaringe
Gingivoestomatitis herpética	Vesículas dolorosas en las zonas de transición mucocutánea, fiebre
Herpes labial recidivante	Vesículas dolorosas en los labios
Quemaduras químicas	Álcali, ácido, aspirina; dolorosas
Quemaduras térmicas	Comida caliente, eléctrica
INFRECUENTES	
Defectos de los neutrófilos	Agranulocitosis, leucemia, neutropenia cíclica; dolorosas
Lupus eritematoso sistémico	Recidivantes; pueden ser indoloras
Síndrome de Behçet	Lesiones similares a las aftosas; asociadas con úlceras genitales; uveítis
Gingivoestomatitis úlcero-necrosante	Estomatitis de Vincent; dolorosas
Sífilis	Chancro o goma; indoloras
Enfermedad de Crohn oral	Similares a las aftosas; dolorosas
Histoplasmosis	Lingual
Pénfigo	Puede limitarse a la cavidad bucal
Síndrome de Stevens-Johnson	Puede limitarse o aparecer inicialmente en la cavidad bucal

tomatitis herpética primaria, que se traduce en la clínica por la aparición de múltiples vesículas dolorosas en los labios, lengua, paladar, encías y mucosa, el herpes recidivante se suele limitar a los labios. Los episodios recidivantes no suelen provocar síntomas sistémicos, salvo las molestias provocadas por el dolor y un aspecto antiestético. Se considera que la reactivación del virus se debe a la exposición a las radiaciones ultravioleta, traumatismo tisular, estrés o fiebre. El tratamiento antivírico ofrece pocas ventajas frente al tratamiento paliativo en los pacientes que padecen herpes recidivante, pero que no presentan patología sobreañadida.

PARULIS

El parulis (tumor gomoso) es una pápula rojiza y blanda adyacente a la raíz de un diente afectado por un absceso crónico. Aparece en el punto final de un conducto de drenaje de una fistula dental. El tratamiento consiste en la identificación y extracción del diente afectado o efectuar un tratamiento del conducto radicular en el diente correspondiente.

QUEILITIS

La queilitis, o sequedad de los labios seguida de la aparición de grietas y descamación, y acompañada de una característica sensación urente es habitual en los niños. La queilitis suele estar causada por sensibilidad al contacto con sustancias, el acto de chuparse los labios, deficiencias vitamínicas, inmunodeficiencias, o infecciones fúngicas o bacterianas, y se relaciona a menudo con fiebre. El tratamiento consiste en el uso de agentes antifúngicos o antibacterianos y la aplicación frecuente de vaselina.

ANQUILOGLOSIA

La anquiloglosia o «atadura lingual» se caracteriza por la presencia de un frenillo lingual anormalmente corto que puede dificultar el movimiento de la lengua, pero rara vez interfiere con la alimentación o con el habla. El frenillo puede alargarse de modo espontáneo a medida que el niño crece. En los raros casos en los que la anquiloglosia sea grave, puede afectar a la fonación y se precisa tratamiento quirúrgico.



Fig. 341.2 Gingivostomatitis herpética. Erosiones labiales con múltiples lesiones herpéticas periorales que afectan a la zona de transición mucocutánea. (De Paller AS, Mancini AJ, editors: Hurwitz clinical pediatric dermatology, ed 3, Philadelphia, 2006, WB Saunders, p. 398.)

LENGUA GEOGRÁFICA

La lengua geográfica (glositis migratoria) es una lesión benigna y asintomática que se caracteriza por la aparición de una o más placas lisas, rojo brillantes, que a menudo tienen un borde membranoso amarillo, gris o blanco, en el dorso de una lengua por lo demás normalmente rugosa. Su causa es desconocida y no precisa tratamiento (v. cap. 684).

LENGUA FISURADA

La lengua fisurada (lengua escrotal) es una malformación que se manifiesta clínicamente por numerosos surcos pequeños o hendiduras de la superficie dorsal lingual (v. cap. 684). Si la lengua duele, cepillarla o irrigarla con agua puede disminuir las bacterias de las fisuras.

VARIACIONES (NORMALES) DEL DESARROLLO

Nódulos de Bohn

Los nódulos de Bohn son pequeñas anomalías del desarrollo localizadas en las caras bucal y lingual de las crestas maxilar y mandibular y en el paladar duro del recién nacido. Estas lesiones proceden de restos del tejido glandular de la mucosa. No es necesario tratarlos, pues desaparecen de forma espontánea en unas pocas semanas.

Quistes de la lámina dental

Los quistes de la lámina dental son pequeñas lesiones quísticas situadas a lo largo de la cresta del borde mandibular y maxilar del recién nacido. Estas lesiones proceden de restos epiteliales de la lámina dental. El tratamiento no es necesario ya que desaparecen en unas pocas semanas.

Perlas de Epstein

Las perlas de Epstein son pequeñas lesiones del desarrollo que se localizan en la región del rafe palatino medial debido al atrapamiento de vestigios epiteliales a lo largo de la línea de fusión de las dos mitades palatinas. No requieren tratamiento, porque se desprenden espontáneamente en unas semanas.

Gránulos de Fordyce

Estos gránulos son frecuentes y casi el 80% de los adultos tiene estas granulaciones blanco-amarillentas, dispuestas en la mucosa de la cavidad oral en racimos o en seudoplacas, localizadas sobre todo en los labios o la mucosa de la boca. Se trata de glándulas sebáceas aberrantes. Las glándulas ya están presentes desde el nacimiento, pero se pueden hipertrofiar y hacerse evidentes como pápulas amarillentas discretas por primera vez en el periodo preadolescente en alrededor del 50% de los niños. No precisan tratamiento.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 342 Enfermedades de las glándulas salivales y de la mandíbula

Vineet Dhar

Con excepción de la parotiditis (v. cap. 275), las enfermedades de las glándulas salivales son raras en los niños. La hipertrofia bilateral de las glándulas submaxilares puede producirse en el VIH/SIDA, en la fibrosis quística, en la infección por el virus de Epstein-Barr y en la malnutrición, así como, de forma transitoria, durante ataques asmáticos agudos. La emesis crónica se puede acompañar de hipertrofia de las glándulas parótidas. La hipertrofia benigna de la glándula salival se ha asociado con ciertas endocrinopatías: enfermedad tiroidea, diabetes y síndrome de Cushing. Los tumores o las enfermedades infiltrativas son poco frecuentes; entre los signos de alarma se encuentran la parálisis del nervio facial, el crecimiento rápido, la piel fija, las parestesias, la ulceración y los antecedentes de radiación en la cabeza o el cuello.

PAROTIDITIS

La parotiditis aguda a menudo se debe al bloqueo, seguido de inflamación debida a la infección bacteriana. El bloqueo puede deberse a un cálculo salival o a tapones mucosos. Los cálculos pueden eliminarse mediante manipulación física, cirugía o litotricia. La **parotiditis recidivante** es una tumefacción idiopática de la glándula parótida que puede aparecer en niños por lo demás sanos. La tumefacción suele ser unilateral, pero ambas glándulas se pueden ver afectadas de forma simultánea o alternativa. El dolor es escaso; la hinchazón se limita a la glándula y suele durar 2-3 semanas. El tratamiento consiste en la aplicación de calor local, masaje glandular y antibióticos. La **parotiditis supurada** suele deberse a *Staphylococcus aureus*. Suele ser unilateral y puede acompañarse de fiebre. La glándula está hinchada, sensible y dolorosa. La parotiditis supurada responde al tratamiento antibacteriano, basado en el cultivo del pus obtenido del conducto de Stensen o por drenaje quirúrgico. Entre las causas de la parotiditis vírica se encuentran el sarampión (a menudo en brotes epidémicos), el virus de Epstein-Barr, el virus del herpes humano 6, los enterovirus y el VIH.

RÁNULA

Se trata de un quiste de una glándula salival principal situada en la región sublingual. Una ránula es una hinchazón blanda y grande, rellena de moco y situada en el suelo de la boca. Aparece a cualquier edad, incluso en la lactancia. El quiste debe ser escindido, y el conducto seccionado ha de exteriorizarse.

MUCOCELE

Se trata de una lesión de la glándula salival provocada por una obstrucción de su conducto excretor. Se presenta con más frecuencia en el labio inferior y tiene el aspecto de una vesícula llena de líquido o un nódulo fluctuante recubierto por una mucosa de color normal. El tratamiento consiste en la escisión quirúrgica con extirpación de la glándula accesoria afectada.

HOYUELOS CONGÉNITOS DE LOS LABIOS

Están causados por tractos fistulosos que llevan a unas glándulas mucosas incluidas en el labio inferior. Gotean saliva, sobre todo con la estimulación salival. Los hoyuelos salivales pueden aparecer como anomalías aisladas o asociados con labio leporino o paladar hendido. El tratamiento consiste en la escisión quirúrgica del tejido glandular.

QUISTE DE ERUPCIÓN

Se trata de una hinchazón indolora y suave que aparece sobre un diente que está erupcionando. Si existe una hemorragia intraquistica puede adoptar una coloración azulada o azul-negruzca. En la mayoría de los casos el cuadro no precisa tratamiento y se resuelve de forma espontánea con la erupción completa del diente.

XEROSTOMÍA

La xerostomía también se denomina boca seca y puede acompañar a la fiebre, deshidratación, consumo de fármacos anticolinérgicos, enfermedad de injerto contra huésped crónica, enfermedad de Mikulicz (infiltrados leucémicos), síndrome de Sjögren o dosis tumoricidas de radiación si las glándulas salivales están en el campo irradiado. A largo plazo, la xerostomía hace que el enfermo se vuelva muy susceptible a la caries dental.

TUMORES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Véase el capítulo 527.

HISTIOCITOSIS

Véase el capítulo 534.

TUMORES MANDIBULARES

El **fibroma osificante** es un tumor benigno frecuente de la mandíbula o el maxilar. Suele ser asintomático y se descubre en los estudios radiológicos rutinarios. El tratamiento consiste en la resección, debido a la posibilidad de recurrencias. El **granuloma central de células gigantes** es otra lesión frecuente que se considera más reactiva que neoplásica. Aunque suele ser asintomático se puede expandir, lo que puede provocar reabsorción de las raíces dentales y perforación de la lámina cortical. El tratamiento consiste en el legrado completo o en la extirpación quirúrgica. Los **quistes dentígeros** son lesiones frecuentes asociadas con la corona de un diente impactado o retenido. Aunque suelen ser asintomáticos, pueden agrandarse y ser destructivos. El tratamiento consiste en su extirpación quirúrgica.

Los tumores malignos primarios maxilomandibulares en los niños son: linfoma de Burkitt, sarcoma osteogénico, linfosarcoma, ameloblastoma y, rara vez, fibrosarcoma.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).



Fig. 343.1 Ortopantomografía de un niño de 10 años que presenta una extensa caries dental de los primeros molares permanentes (flechas), así como estructuras normales: 1.º molar permanente erupcionado, 2.º molar no erupcionado y 3.º molar no erupcionado; incisivos erupcionados (IE), premolares no erupcionados (PNE) y caninos primarios erupcionados (cp).

Capítulo 343

Diagnóstico radiológico de los procesos dentales

Vineet Dhar

La radiología diagnóstica dental en pediatría sigue el principio ALARA (tan baja como sea razonablemente posible, *As Low As Reasonably Achievable*). En los niños, las radiografías intraorales, como las de aleta de mordida y las radiografías periapicales seleccionadas, se realizan durante las consultas odontológicas rutinarias y se repiten cada 6-24 meses según la valoración del riesgo de caries. Otras radiografías, como las ortopantomografías, las radiografíascefalométricas y la tomografía computarizada de haz cónico (TCHC) dental se realizan cuando está indicado. La exposición acumulada a la radiación debido a las radiografías dentales rutinarias suele ser mínima. Además, se toman precauciones como el uso de película de alta velocidad, colimación del haz, delantales y collares tiroideos protectores, una técnica apropiada y la minimización del número de exposiciones, para que la exposición a la radiación sea mínima.

Las **radiografías intraorales de los dientes** son placas directas y muy detalladas que reflejan planos de sección a nivel de los dientes del niño y sus estructuras óseas de sostén. La placa o el receptor de la imagen se coloca lingualmente a los dientes y el haz de rayos X se dirige a través de ellos y sus estructuras de sostén. Las imágenes resultantes permiten detectar caries dental, pérdida de hueso alveolar (enfermedad periodontal), abscesos a nivel de las raíces dentales y traumatismos de los dientes y del hueso alveolar, así como el estado de desarrollo de los dientes permanentes en el interior del hueso.

La **ortopantomografía o radiografía panorámica** proporciona una sola imagen tomográfica del maxilar y la mandíbula que incluye todos los dientes y las estructuras de sostén. El tubo de rayos X gira alrededor de la cabeza del enfermo, con el correspondiente desplazamiento de la **placa radiográfica o del receptor de imagen durante la exposición**. En la imagen panorámica aparecen los dientes, los cuerpos, ramas y cóndilos mandibulares, los senos maxilares y la mayoría de las paredes faciales. Estas imágenes son útiles para detectar alteraciones del número de dientes, el patrón de erupción y de desarrollo dental, lesiones quísticas y neoplásicas, infecciones óseas y fracturas, así como caries dental y enfermedad periodontal (v. [fig. 343.1](#)).

Las **radiografíascefalométricas** son proyecciones craneales anteroposteriores y laterales tomadas por un **cefalostato** (aparato que posiciona la cabeza) y utilizan técnicas que muestran de forma clara el esqueleto facial y las partes blandas de la cara. Un protocolo de estudio similar para colocar a los niños se usa en todo el mundo. De acuerdo con estas imágenes, es posible establecer puntos y planos faciales y craneales que se pueden comparar con las imágenes estandarizadas obtenidas a partir de miles de estudios. El estudio periódico con radiografíascefalométricas permite establecer el crecimiento facial del niño. Así se pueden determinar cuantitativamente las relaciones entre el maxilar, la mandíbula, la base del cráneo y el esqueleto facial. Además, permite medir de forma seriada la alineación de los dientes y su relación con el hueso de sostén.

La **TCHC dental** es una variación de la tomografía computarizada (TC) tradicional. Se utiliza sobre todo para evaluar las regiones oral y maxilofacial y los dientes. La TCHC suele producir una exposición a la radiación menor que la TC tradicional, pero mayor que la radiografía dental convencional. La TCHC tiene varias indicaciones, como la evaluación de las patologías orales-maxilofaciales, el diagnóstico de los traumatismos dentales, el tratamiento endodóntico, la visualización de los dientes anómalos, la evaluación ortodóncica, o la valoración de la fisura palatina, entre otros cuadros.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Sección 3

El esófago

Capítulo 344

Embriología, anatomía y función del esófago

Seema Khan y Sravan Kumar Reddy Matta

El esófago es un conducto muscular hueco, limitado por la faringe en su parte superior y por el estómago en su parte inferior por medio de dos esfínteres que permanecen cerrados tónicamente. Su función primaria es transportar los alimentos ingeridos desde la boca hasta el estómago. No desempeña un papel activo en la digestión de los alimentos, ya que prácticamente no tiene glándulas ni enzimas digestivas y, además, el alimento permanece en contacto con el esófago durante muy poco tiempo.

EMBRILOGÍA

El esófago se desarrolla a partir del intestino anterior posfaríngeo y se diferencia del estómago a las 4 semanas de gestación. Simultáneamente, la tráquea crece por delante del esófago en desarrollo y el divertículo traqueobronquial resultante crece y se diferencia en el pulmón. Un trastorno en este estadio provoca anomalías congénitas, como **fistula traqueoesofágica**. La longitud del esófago es de 8-10 cm al nacimiento y se duplica en los primeros 2-3 años de vida, hasta alcanzar una longitud de unos 25 cm en el adulto. A las 8 semanas de gestación la porción abdominal del esófago es tan grande como el estómago; sin embargo, disminuye progresivamente y en el momento del nacimiento tan solo es de unos pocos milímetros, aunque alcanzará una longitud de unos 3 cm a los pocos años de edad. Esta localización intraabdominal, tanto del esófago distal como del **esfínter esofágico inferior** (EEI), constituye un mecanismo antirreflujo destacado, ya que un aumento de la presión intraabdominal se transmite también al esfínter, lo que incrementa su defensa. Se puede observar deglución fetal ya a las 16-20 semanas de gestación, lo que facilita la circulación del líquido amniótico; así, el **polihidramnios** marca un defecto en el proceso de deglución o de una obstrucción esofágica o del tracto gastrointestinal superior. La succión y la deglución no se coordinan totalmente hasta la semana 34 de embarazo, lo que es fundamental en relación con las dificultades para la alimentación de los niños prematuros.

ANATOMÍA

La luz del esófago está tapizada por un epitelio plano poliestratificado, grueso, no queratinizado, con carácter protector, que se transforma súbitamente en epitelio cilíndrico simple a la altura del límite superior gástrico en la **unión gastroesofágica** (UGE). Este epitelio escamoso es relativamente resistente a las secreciones gástricas (a diferencia del epitelio cilíndrico ciliado del aparato respiratorio). Sin embargo, pueden producirse cambios morfológicos debido a la irritación crónica producida por el contenido gástrico (engrosamiento de la capa basal y alargamiento del crecimiento papilar en el epitelio) y generar una metaplasia en el epitelio del esófago distal en el proceso de transformación de epitelio escamoso a cilíndrico. Las capas más profundas del epitelio esofágico son: la lámina propia, la muscular de la mucosa, la submucosa y las dos capas subyacentes de muscular propia (capa circular rodeada por la longitudinal). Los dos esfínteres limitantes del esófago, el **esfínter esofágico superior** (EES), a la altura del músculo cricofaríngeo, y el EEI, a la altura de la UGE, estrechan el calibre de la luz esofágica en sus límites superior e inferior. La capa muscular propia del tercio superior del esófago es, predominantemente, de carácter estriado, mientras que en los dos tercios inferiores es de carácter liso. Las enfermedades que afectan al músculo estriado (disfunción cricofaríngea y parálisis cerebral) se manifiestan en el esófago superior, mientras que las que afectan al músculo liso (acalasia y esofagitis por reflujo) se manifiestan en el esófago inferior. El músculo del EEI y la «línea Z» de la mucosa de la UGE pueden estar separados por unos pocos centímetros.

FUNCTION

El esófago se puede dividir en tres partes: el EES, el cuerpo del esófago y el EEI. En reposo, el tono del EEI suele ser de unos 20 mmHg. Generalmente se consideran como valores anómalos <10 mmHg, si bien parece mantener su capacidad para evitar el reflujo del contenido gástrico con una presión >5 mmHg. La presión del EEI se eleva cuando esta aumenta en el interior del estómago, ya sea debido a contracciones gástricas o del músculo de la pared abdominal («presa abdominal»), o bien debido a la aplicación de una presión externa sobre esta. También aumenta como respuesta a estímulos colinérgicos, estimulación por la gastrina, alcalinización gástrica o debido a ciertos fármacos (betanecol, metoclopramida o cisaprida). La presión del EES es más variable y suele ser superior a la del EEI; disminuye casi a cero durante el sueño profundo, pero aumenta significativamente durante la prensa abdominal y el estrés. El EES y el EEI se relajan brevemente para permitir el paso de material durante la deglución, los eructos, el reflujo y el vómito. Pueden contraerse en respuesta a niveles subumbral de reflujo (reflejo de cierre esofagoglótico).

La **deglución** se inicia con la elevación de la lengua, que empuja el bolo hacia la faringe. La laringe se eleva y se mueve hacia delante, lo que relaja y mantiene abierto el EES, mientras que los pliegues arrieglóticos opuestos se cierran. La epiglotis cae hacia atrás cerrando la laringe y dirigiendo el bolo sobre la misma hacia el EES. El paladar blando obstruye la nasofaringe. El peristaltismo primario así originado es una contracción que procede de la orofaringe y limpia el esófago en sentido distal (fig. 344.1). La disfunción relacionada con la deglución orofaríngea puede producirse a varios niveles (tabla 344.1). Casi al mismo tiempo que se relaja el EES al inicio de la deglución también se relaja el EEI, que hasta entonces había permanecido tónicamente contraído, constituyendo una barrera contra el reflujo gastroesofágico (RGE). Sin embargo, la relajación del EEI se prolonga más, hasta que lo atraviesa la onda peristáltica y lo cierra. La velocidad normal de

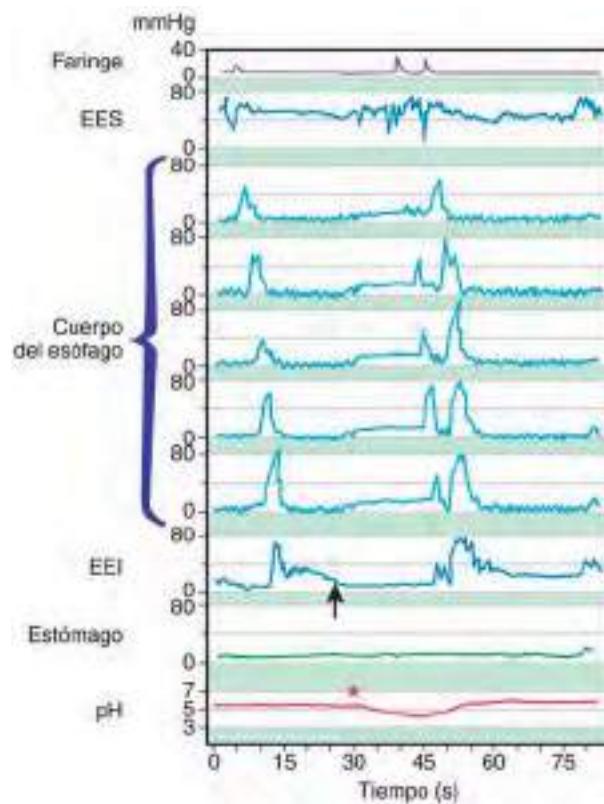


Fig. 344.1 Trazado continuo de la motilidad esofágica que muestra dos degluciones, que vienen indicadas por la contracción faríngea asociada con relajación del esfínter esofágico superior (EES), seguida de peristaltismo en el cuerpo del esófago. El esfínter esofágico inferior (EEI) muestra también una relajación transitoria (flecha) no asociada con una deglución. Hay un episodio de reflujo gastroesofágico (*) registrado por una sonda de pH en el momento de la relajación transitoria del EEI. (Por cortesía de John Dent, FRACP, PhD and Geoffrey Davidson, MD.)

Tabla 344.1 Eventos mecánicos de la deglución orofaríngea y evidencia de disfunción

EVENTO MECÁNICO	EVIDENCIA DE DISFUCIÓN
Cierre nasofaríngeo	Regurgitación nasofaríngea Voz nasal
Cierre laríngeo	Aspiración durante el tránsito del bolo
Apertura del esfínter esofágico superior	Disfagia Residuo/aspiración posdeglución Formación de divertículo
Carga de la lengua y propulsión del bolo	Bolo lento mal dirigido
Aclaramiento faríngeo	Residuo posdeglución en la hipofaringe/aspiración

Modificada de Pandolfino JE, Kahrilas PJ: Esophageal neuromuscular function and motility disorders. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editores: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, ed 10, New York, 2016, Elsevier (Table 43.1).

la onda peristáltica esofágica es de unos 3 cm/segundo; la onda tarda por lo menos 4 segundos en recorrer los 12 cm de longitud que mide el esófago en un lactante pequeño y necesita un tiempo significativamente más prolongado en el niño mayor. La estimulación facial con un soplo de aire puede provocar la deglución y despertar el peristaltismo esofágico en lactantes pequeños y sanos, lo que se conoce como el **reflejo de deglución de Santmyer**.

La relajación del EEI, además de permitir el paso del alimento al estómago a través de la UGE, facilita la expulsión del aire deglutido y la expulsión retrógrada del alimento desde el estómago. Quizás como una extensión de estas funciones, el EEI permite episodios breves de reflujo fisiológico que aparecen cinco veces en la primera hora posprandial, sobre todo en el estado de vigilia, pero que son raros en otro momento. La **relajación transitoria del EEI**, no relacionada con la deglución, es el principal mecanismo subyacente responsable del **reflujo patológico** (v. fig. 344.1).

La íntima relación anatómica entre la parte superior del aparato digestivo y el sistema respiratorio obliga a que exista una protección funcional del aparato respiratorio durante la deglución y la expulsión retrógrada del contenido gástrico. Este sistema de protección lo representan el tono del EEI, la constrictión del EEI por los pilares del diafragma que lo circundan y la protección del EES tónico. El peristaltismo secundario, similar al peristaltismo primario, pero sin el componente oral, se origina en la parte superior del esófago, desencadenado sobre todo por el RGE, por lo que también limpia el esófago del contenido gástrico que haya podido refluir. Otro reflejo protector es la deglución faríngea (que se inicia por encima del esófago, pero sin participación lingual). Los múltiples mecanismos de protección frente a la aspiración incluyen la coordinación rítmica de la deglución y la respiración, así como una serie de reflejos protectores con aferencias y eferencias esofagofaríngeas que cierran el EES o la laringe. Estos reflejos son: el reflejo contráctil esófago-EES, el reflejo contráctil faringo-EES, el reflejo de cierre esofagoglótico y dos reflejos de aducción faringoglóticos. Estos dos últimos se estimulan por los quimiorreceptores presentes en la superficie laringea de la epiglote y los mecanorreceptores situados en los pliegues ariepiglóticos. Es probable que las interacciones entre el esófago y el aparato respiratorio, que causan las manifestaciones extraesofágicas de la enfermedad por RGE (ERGE), se puedan explicar por ligeras anomalías en estos reflejos protectores.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

344.1 Manifestaciones clínicas frecuentes y técnicas diagnósticas

Seema Khan y Sravan Kumar Reddy Matta

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad esofágica consisten en dolor, obstrucción o dificultad de la deglución, movimiento retrógrado anómalo del contenido gástrico (reflujo, regurgitación o vómito) o hemorragia; la enfermedad esofágica también se puede manifestar por síntomas de carácter

respiratorio. El dolor torácico se relaciona con la deglución (**pirosis**) y puede ser un signo de esofagitis, si bien un dolor de características similares puede aparecer en enfermedades cardíacas, pulmonares o del sistema osteomuscular, o bien por una hiperalgésia visceral. El dolor durante la deglución (**odinofagia**) sí relaciona más la enfermedad con la faringe y el esófago, y con frecuencia indica una inflamación de la mucosa. La obstrucción esofágica total aparece de manera aguda como consecuencia de cuerpos extraños intraesofágicos, incluida una impactación del bolo alimenticio; puede ser congénita, como en la atresia esofágica, o puede aparecer al cabo del tiempo como una estenosis péptica que obstruye el esófago. La deglución difícil (**disfagia**) puede ser consecuencia de una obstrucción esofágica oclusiva incompleta (debido a compresión extrínseca, estenosis intrínseca o cuerpos extraños) o de una motilidad esofágica anómala (ya sea primaria/idiopática o secundaria a enfermedad sistémica). Una tercera causa de disfagia son las lesiones inflamatorias del esófago sin obstrucción ni alteraciones de la motilidad; la esofagitis eosinofílica, que afecta sobre todo a los niños varones mayores, es relativamente común.

La alteración esofágica más frecuente en los niños es la **ERGE**, que consiste en la expulsión retrógrada del contenido gástrico al esófago. La **esofagitis** puede estar provocada por ERGE, enfermedad eosinofílica, infección o por sustancias cáusticas. La **hemorragia esofágica** puede deberse a una esofagitis grave con resultado de ulceraciones y erosiones que pueden provocar anemia o pruebas positivas para sangre oculta en heces. Si la hemorragia es más grave y aguda puede responder a la rotura de **varices esofágicas**, lo que provocaría una hematemesis que habría que diferenciar de la hemorragia de origen más distal (úlcera gástrica) o más proximal (epistaxis o hemoptisis). Los síntomas respiratorios de la enfermedad esofágica pueden ser consecuencia de la introducción incorrecta del contenido esofágico en el interior del aparato respiratorio o de unas respuestas reflejas anómalas del aparato respiratorio en relación con los estímulos esofágicos.

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

El esófago se puede estudiar mediante radiología, endoscopia, histología, gammagrafía, manometría, pH-metría (asociada con polisomnografía, si está indicada) e impedancia intraluminal multicanal. Los estudios radiológicos esofágicos con contraste (generalmente bario) se realizan de manera seriada con fluoroscopia, de forma que permitan valorar tanto el peristaltismo como la anatomía. Aunque la mayoría de estos estudios se solicitan para valorar la ERGE, no son sensibles ni específicos a este respecto; sin embargo, pueden detectar complicaciones de la ERGE (estenosis) o situaciones que simulan una ERGE (estenosis pilórica o malrotación con válvula intermitente), o una hernia de hiato simultánea como complicación de la ERGE.

La fluoroscopia con bario es óptima para la valoración de las anomalías estructurales (como duplicaciones, estenosis, hernia de hiato, estenosis esofágica congénita, o compresión esofágica extrínseca por un vaso sanguíneo aberrante) y para valorar las posibles causas de las alteraciones de la motilidad (como la acalasia). En ciertas situaciones especiales se utilizan variaciones del estudio radiológico rutinario con bario. Cuando se sospecha una fistula traqueoesofágica tipo H, la prueba es más sensible si el radiólogo, con el paciente en decúbito prono, distiende el esófago con bario administrado a través de una sonda nasogástrica. Para valorar la disfagia en los niños, la prueba óptima es una evaluación videofluoroscópica de la deglución con bario de diferentes consistencias (tránsito baritado modificado, video-esofagograma orofaríngeo o tránsito con galletas) que muestra la descoordinación de las fases faríngea y esofágica de la deglución y cualquier aspiración asociada.

En algunos centros, la evaluación endoscópica de la deglución con fibra óptica utiliza la endoscopia nasofaríngea para visualizar la faringe y la laringe durante la deglución de los alimentos realizados con colorantes cuando se sospecha disfagia, penetración laríngea o aspiración. A veces se combina esto con una prueba de sensibilidad del reflejo aductor laríngeo en respuesta a una insuflación calibrada de aire a través del endoscopio a los aritenoides, lo que genera una prueba combinada de evaluación sensitiva endoscópica de la deglución con ayuda de fibra óptica que valora los mecanismos de una posible aspiración. La endoscopia permite la visualización directa de la mucosa esofágica, la extracción de cuerpos extraños y el tratamiento de las varices esofágicas. Permite también la toma de biopsias (mejorando así el diagnóstico de la **ERGE endoscopia-negativa** y permitiendo diferenciar la ERGE de la esofagitis eosinofílica) y ayuda a diagnosticar esofagitis de origen viral o fúngico.

La gammagrafía es útil para valorar la eficacia del peristaltismo y demostrar los episodios de reflujo. Si bien no es una prueba muy sensible, puede ser muy específica de la aspiración y permite la cuantificación del vaciamiento gástrico, orientando así hacia la etiología de la ERGE. La sialografía isotópica

relacionada puede demostrar aspiración e incluso cantidades minúsculas de saliva.

La manometría esofágica valora las alteraciones de la motilidad desde la faringe hasta el estómago; también es capaz de detectar y caracterizar disfunciones que radiológicamente pueden pasar inadvertidas mediante las mediciones de presión sincronizadas y cuantitativas realizadas a lo largo del esófago. La manometría suele ser útil en lactantes pequeños y los esfinteres se estudian de manera óptima con el manguito de Dent en vez de con los simples puertos disponibles para el cuerpo esofágico. Ahora se dispone de la manometría esofágica de alta resolución, junto con el estudio videofluoroscópico de la deglución para evaluar la relajación del EES, así como las presiones faríngea y peristáltica, en algunos centros experimentados.

La monitorización ampliada del pH del esófago distal es una prueba sensible para el estudio de los episodios de RGE ácidos que puede cuantificar la duración y grado de la acidez, pero no el volumen de los episodios de reflujo. Se relaciona con la polisomnografía (un neumograma) cuando se sospecha que el RGE causa apnea o síntomas similares. La impedancia intraluminal multicanal es un método independiente del pH para la detección de los movimientos del bolo en el esófago; con una sonda de pH incorporada puede diferenciar el reflujo gaseoso, el reflujo líquido ácido y el reflujo líquido no ácido, la extensión proximal del reflujo y varias características de la función esofágica, como la dirección del flujo del bolo, la duración de la presencia del bolo y su aclaramiento.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

la baja incidencia de casos familiares, los factores genéticos intervienen en la patogenia de la FTE en algunos pacientes, como se sugiere por mutaciones discretas en casos sindrómicos: síndrome de Feingold (*N-MYC*), síndrome CHARGE (coloboma del ojo, anomalías del sistema nervioso central, defectos cardíacos [heart], atresia de coanas, retraso del crecimiento y/o del desarrollo, defectos genitales y/o urinarios [hipogonadismo], anomalías del oído [ear] y/o hipoacusia) (*CHD7*) y síndrome de anoftalmia-esofágico-genital (*SOX2*).

PRESENTACIÓN

El recién nacido con AE suele presentar hipersalivación y babeo por la boca y la nariz después del nacimiento, así como episodios de tos, cianosis y dificultad respiratoria. La alimentación acentúa estos síntomas, provoca regurgitación y puede causar aspiración. La aspiración del contenido gástrico a través de una fistula distal provoca una neumonitis más lesiva que la que se desarrolla por aspiración de las secreciones faríngeas procedentes de un fondo de saco ciego a nivel superior. El lactante con una FTE aislada en ausencia de AE (fistula «tipo H») puede buscar atención médica en etapas más tardías de la vida en relación con problemas respiratorios crónicos, como broncoespasmo refractario y neumonías de repetición.

DIAGNÓSTICO

Hay que sospechar una AE en el recién nacido si aparece una dificultad respiratoria de instauración precoz y existe una incapacidad para pasar la sonda nasogástrica u orogástrica. Los hallazgos en las pruebas de imagen de ausencia de la burbuja gástrica fetal y la presencia de un polihidramnios materno pueden orientar hacia el diagnóstico de AE antes del parto. En las radiografías simples, realizadas para la valoración de la dificultad respiratoria, el extremo de la sonda aparece enrollado en espiral en el bolsillo esofágico y/o se observa distensión gástrica con aire, lo que indica la presencia de una FTE coexistente (fig. 345.2). Por el contrario, en la AE aislada el abdomen

Capítulo 345 Anomalías congénitas

345.1 Atresia esofágica y fistula traqueoesofágica

Seema Khan y Sravan Kumar Reddy Matta

La atresia esofágica (AE) es la anomalía congénita más frecuente del esófago y su prevalencia es de 1,7/10.000 recién nacidos vivos, de los cuales más del 90% presentan una fistula traqueoesofágica (FTE) asociada. En la forma más frecuente de AE, el esófago superior finaliza en un fondo de saco ciego y la FTE se conecta con el esófago distal (tipo C). En la figura 345.1 se indican los tipos de AE y de FTE, así como sus frecuencias relativas. La causa exacta aún se desconoce; las características asociadas son una edad materna elevada, etnicidad europea, obesidad, nivel socioeconómico bajo y tabaquismo. Este defecto tiene una supervivencia superior al 90%, debido sobre todo al progreso de los cuidados intensivos neonatales, al diagnóstico precoz y al tratamiento adecuado. Los niños con peso <1.500 g al nacer y los que sufren trastornos cardíacos graves asociados presentan el mayor riesgo de mortalidad. El 50% de los lactantes no son sindrómicos, sin otras anomalías, mientras que el resto presentan alteraciones asociadas, siendo las más frecuentes el síndrome VACTERL (anomalías vertebrales, anorrectales [cardiacas], traqueales, esofágicas, renales, radiales [de las extremidades, *limb* en inglés]). Se observan trastornos cardíacos y vertebrales en el 32% y el 24% de los casos, respectivamente. El síndrome VACTERL suele asociarse con una inteligencia normal. A pesar de una baja concordancia entre gemelos y

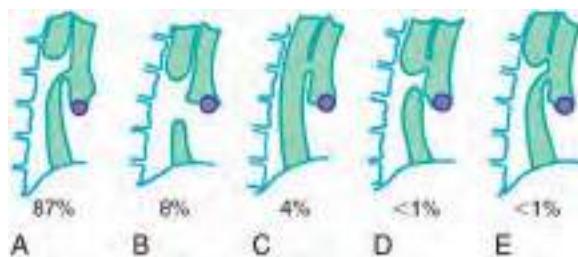


Fig. 345.1 Diagramas de las cinco formas más frecuentes de atresia esofágica y de fistula traqueoesofágica, mostradas por orden de frecuencia.



Fig. 345.2 Fistula traqueoesofágica. Radiografía lateral que muestra una sonda nasogástrica enrollada (flechas) en el segmento proximal de un esófago atrésico. Se sugiere la fistula distal por la dilatación gaseosa del estómago (E) y del intestino delgado. La punta de flecha marca una fusión vertebral, mientras que un soplo cardiaco y la cardiomegalia sugieren la presencia de una comunicación interventricular. Este paciente presentaba elementos de la anomalía VATER (vertebrales, anorrectales, traqueales, esofágicas, renales y radiales). (De Balfe D, Ling D, Siegel M: *The esophagus*. En Putman CE, Ravin CE, editors: *Textbook of diagnostic imaging*, Philadelphia, 1988, WB Saunders.)

aparece excavado y no tiene aire. La FTE aislada (tipo H) se puede identificar mediante un esofagograma con contraste administrado a presión (fig. 345.3). Además, el orificio se puede detectar mediante broncoscopia o cuando, al inyectar azul de metileno en el tubo endotraqueal durante la endoscopia, dicho colorante se visualiza en el esófago durante la inspiración forzada. El diagnóstico diferencial de las lesiones esofágicas congénitas se muestra en la tabla 345.1.

TRATAMIENTO

En principio, es fundamental mantener una vía aérea permeable, descomprimir la bolsa proximal en el preoperatorio para evitar la aspiración de las secreciones y administrar antibióticos para evitar neumonías. La colocación del niño en decúbito prono minimiza el movimiento de las secreciones gástricas al interior de una fistula distal, y la aspiración esofágica reduce al mínimo la posibilidad de aspiración de las secreciones de un fondo de saco ciego. Hay que evitar la intubación endotraqueal con ventilación mecánica si es posible, ya que puede empeorar la distensión gástrica. La ligadura quirúrgica de la FTE y la anastomosis primaria término-terminal del esófago a través de una toracotomía derecha constituye el tratamiento quirúrgico estándar. En el lactante prematuro o con complicaciones de cualquier naturaleza, el cierre primario se puede demorar mediante la colocación transitoria de una sonda de gastrostomía y la realización de una ligadura de la fistula. Si la distancia entre los extremos terminales atrésicos del esófago es $>3-4$ cm (>3 cuerpos vertebrales) no se puede realizar la reparación primaria y habrá que interponer un fragmento de estómago, yeyuno o colon a manera de neoesófago. Es necesario prestar especial cuidado para descartar anomalías cardíacas u otras posibles alteraciones asociadas. Es posible realizar una reparación quirúrgica por toracoscopia, que se asocia con un pronóstico favorable a largo plazo.

PRONÓSTICO

La mayoría de los niños con AE y FTE crecen normalmente y pueden llevar vidas sin alteraciones; sin embargo, a veces aparecen complicaciones, sobre todo durante los primeros 5 años de vida. Las complicaciones quirúrgicas incluyen fistula de la anastomosis, refistulización y estenosis en la anastomosis. La enfermedad por reflujo gastroesofágico, como consecuencia de anomalías intrínsecas de la función esofágica, que se asocia a menudo con retraso del vaciamiento gástrico, supone un reto terapéutico añadido. La



Fig. 345.3 Fistula de tipo H (flecha) en un lactante observada en un tránsito baritado en proyección frontal-oblicua. La cara traqueal de la fistula suele ser superior a la cara esofágica. El bario delimita el árbol traqueobronquial. (De Wyllie R, Hyams JS, editors: Pediatric gastrointestinal and liver disease, ed 3, Philadelphia, 2006, Saunders Elsevier, p. 299.)

Tabla 345.1 Aspectos clínicos de las anomalías del desarrollo esofágico

ANOMALÍA	EDAD DE PRESENTACIÓN	SÍNTOMAS PREDOMINANTES	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Atresia aislada	Neonatos	Regurgitación de las tomas Aspiración	Esofagograma* Radiografía simple: abdomen sin gas	Cirugía
Atresia + FTE distal	Neonatos	Regurgitación de las tomas Aspiración	Esofagograma* Radiografía simple: abdomen con gas	Cirugía
FTE tipo H	Lactantes a adultos	Neumonía recidivante Bronquiectasias	Esofagograma* Broncoscopia†	Cirugía
Estenosis esofágica	Lactantes a adultos	Disfagia Impactación de alimentos	Esofagograma* Endoscopia†	Dilatación‡ Cirugía§
Quiste de duplicación	Lactantes a adultos	Disnea, estridor, tos (lactantes) Disfagia, dolor torácico (adultos)	Ecografía* RM/TC†	Cirugía
Anomalía vascular	Lactantes a adultos	Disnea, estridor, tos (lactantes) Disfagia (adultos)	Esofagograma* Angiografía† RM/TC/ECO	Modificación de la dieta† Cirugía§
Anillo esofágico	Niños a adultos	Disfagia	Esofagograma* Endoscopia†	Dilatación‡ Incisión endoscópica§
Membrana esofágica	Niños a adultos	Disfagia	Esofagograma* Endoscopia†	Dilatación con bujías

FTE, fistula traqueoesofágica.

*Prueba diagnóstica de elección.

†Prueba de confirmación.

‡Estrategia terapéutica primaria.

§Estrategia terapéutica secundaria.

De Madanick R, Orlando RC: Anatomy, histology, embryology, and developmental anomalies of the esophagus. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, ed 10, New York, 2016, Elsevier, Table 42.2.



Fig. 345.4 Niño de 18 meses con estenosis esofágica congénita. El esofagograma con bario como contraste muestra una proyección AP (**A**) y un intento infructuoso de obtener una proyección lateral (**B**), debido a una mala colaboración del paciente. Se observa un estrechamiento corto asimétrico del esófago distal, así como una dilatación proximal del esófago. No se observó reflujo gastroesofágico. (De Serrao E, Santos A, Gaivao A: Congenital esophageal stenosis: a rare case of dysphagia, J Radiol Case Rep 4[6]:8–14, 2010. Fig. 2.)

enfermedad por reflujo gastroesofágico contribuye de manera significativa al desarrollo de la enfermedad respiratoria (**enfermedad reactiva de las vías respiratorias**), que a menudo complica la AE y la FTE, y que también empeora con frecuencia las estenosis anastomóticas tras la reparación de la AE.

Muchos pacientes tienen una traqueomalacia asociada que mejora con el crecimiento del niño. Por tanto, es importante centrarse en la prevención de las complicaciones a largo plazo utilizando técnicas de seguimiento adecuadas (endoscopia, pH-impedancia).

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

345.2 Hendiduras laringotraqueoesofágicas

Seema Khan y Sravan Kumar Reddy Matta

Estas alteraciones infrecuentes aparecen cuando el tabique entre el esófago y la tráquea no se desarrolla totalmente, lo que da lugar a la presencia de un conducto común defectuoso entre el faringoesófago y la luz laringotraqueal, que provoca una incompetencia del cierre laríngeo durante la deglución o el reflujo. Otras anomalías del desarrollo, como la AE y la FTE, se observan en el 20% de los pacientes con hendiduras. La gravedad de los síntomas de presentación depende del tipo de hendidura; con frecuencia se clasifican en cuatro tipos (I–IV) en función de la extensión inferior de esta. En las etapas precoces de la vida, el lactante presenta estridor, asfixia, cianosis, aspiración de las tomas e infecciones pulmonares recidivantes. El diagnóstico es difícil y suele requerir la visualización directa del esófago y de la laringe. Cuando se realiza un estudio radiológico con contraste, este se observa a menudo en el esófago y en la tráquea. El tratamiento consiste en la reparación quirúrgica, que puede ser compleja si el defecto es extenso.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

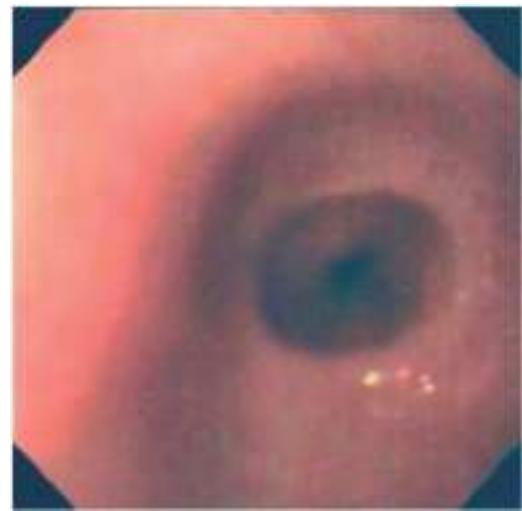


Fig. 345.5 Niño de 18 meses con estenosis esofágica congénita. La esofagoscopia mostró una estenosis circumferencial, ligeramente no central en el esófago distal, 2 cm proximal a la unión esofagogastrica. (De Serrao E, Santos A, Gaivao A: Congenital esophageal stenosis: a rare case of dysphagia, J Radiol Case Rep 4[6]:8–14, 2010. Fig. 3.)

345.3 Estenosis esofágica congénita

Seema Khan y Sravan Kumar Reddy Matta

La estenosis esofágica congénita (EEC) es una anomalía rara del esófago que tiene relevancia clínica. Aunque se desconoce la incidencia original, se estima que afecta a 1:25.000–50.000 nacidos vivos. El defecto se debe a la separación incompleta entre el tracto respiratorio y el intestino primitivo el 25.º día de vida fetal. La EEC presenta tres tipos histológicos diferentes: membrana esofágica, vestigios bronquiales totales (VBT) y vestigios fibromusculares (VFM). Los síntomas varían según la localización y la gravedad del defecto. Las lesiones más altas presentan síntomas respiratorios, mientras que las más bajas presentan disfagia y vómitos. El esofagograma (fig. 345.4), la RM, la TC y la ecografía endoscópica se utilizan para el diagnóstico. Se realiza una endoscopia (fig. 345.5) para evaluar las anomalías de la mucosa, como estenosis, cuerpos extraños y esofagitis. Las opciones terapéuticas (corrección quirúrgica, dilataciones con bujías) se escogen en función de la localización, la gravedad y el tipo de estenosis.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 346

Alteraciones obstructivas y de la motilidad del esófago

Seema Khan y Sravan Kumar Reddy Matta

Tradicionalmente se considera que las alteraciones obstructivas provocan **disfagia** a los **sólidos** de forma más precoz que a los líquidos, y se pueden manifestar cuando la dieta líquida de los lactantes comienza a incorporar sólidos; este hecho contrasta con la **disfagia por dismotilidad**, pues en este último caso la disfagia a los **líquidos** ocurre al mismo tiempo o antes que la disfagia a los sólidos. En la mayoría de los casos de disfagia, el estudio inicial es la radioscopía, que puede incluir la evaluación videorradioscópica de la

deglución, sobre todo si la aspiración es un síntoma primario. Los estudios secundarios suelen ser endoscópicos, si se sospecha obstrucción intrínseca, o manométricos, si se sospecha dismotilidad. Se pueden utilizar otros estudios de imagen en las diferentes situaciones particulares. Las lesiones congénitas pueden precisar cirugía, mientras que las membranas y las estenosis pépticas responden adecuadamente a dilatación endoscópica (o con bujías). Las estenosis pépticas, una vez dilatadas, deberían ser sometidas precozmente a funduplicatura como medida profiláctica.

EXTRÍNSECAS

Los **quistes esofágicos de duplicación** son las duplicaciones del intestino anterior más frecuentes (v. tabla 345.1). Estos quistes están revestidos por epitelio intestinal, tienen una pared muscular lisa bien desarrollada y se fijan al tracto gastrointestinal normal. La mayoría se localizan en la mitad distal del esófago, en el lado derecho. La manifestación clínica más frecuente es la dificultad respiratoria debido a compresión de las vías respiratorias adyacentes. La disfagia es un síntoma frecuente en los niños mayores. La hemorragia digestiva alta puede deberse a la secreción ácida de la mucosa gástrica de la pared de la duplicación. Los **quistes neuroentéricicos** contienen elementos gliales y se asocian con anomalías vertebrales. El diagnóstico se realiza con diversas técnicas, como el tránsito baritado, la TC y la RM torácica o la endoecografía. El tratamiento es quirúrgico; también es posible la resección laparoscópica.

Los **ganglios linfáticos** agrandados situados debajo de la carina o en el mediastino, de origen infeccioso (tuberculosis, histoplasmosis) o neoplásico (linfoma), son las masas externas que con más frecuencia comprimen el esófago y producen síntomas obstructivos. Las **anomalías vasculares** también pueden comprimir el esófago; la *disfagia lusoria* es un término que se refiere a la disfagia producida por una alteración en el desarrollo y que consiste en una arteria subclavia aberrante derecha o en un cayado aórtico doble o situado a la derecha (v. cap. 459.1).

INTRÍNSECAS

La estenosis intrínseca de la luz esofágica puede ser congénita o adquirida. La etiología se deduce de su localización, del carácter de la lesión y de la sintomatología. Las estenosis pépticas se localizan con mayor frecuencia en la parte inferior del esófago, como una zona algo irregular y de algunos centímetros de longitud. Los anillos membranosos finos (incluido el **anillo de Schatzki** en la unión escamoso-cilíndrica) también pueden obstruir esta zona. A la altura del esófago medio, la estenosis congénita se puede asociar con el complejo atresia esofágica/fistula traqueoesofágica. En algunos de estos casos puede haber elementos cartilaginosos que imposibiliten una dilatación satisfactoria; por otra parte, la esofagitis por reflujo puede provocar una estenosis extensa e irregular que aparece más proximal que la estenosis péptica habitual, con frecuencia por una hernia de hiato asociada. Los anillos o membranas congénitas pueden estrechar el esófago superior. La parte superior del esófago puede estar estrechada por una estenosis inflamatoria, que se produce después de una ingestión de cárnicos o de epidermolisis ampollas. La acalasia cricofaringea puede manifestarse radiológicamente por una «barra» cricofaringea en situación posterior en la parte superior del esófago. La **esofagitis eosinofílica** es una de las causas más frecuentes de síntomas esofágicos obstructivos. Aunque la patogenia de la esofagitis eosinofílica aún no se ha explicado por completo y parece variar de un paciente a otro, la endoscopia o la radiología muestran la formación de estenosis en algunos niños con esofagitis eosinofílica, mientras que en otros se observa un esófago no distensible, con un engrosamiento de las capas de sus paredes que se evidencia en la ecografía.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 347

Dismotilidad

Seema Khan y Sravan Kumar Reddy Matta

DISMOTILIDAD DE LA PORCIÓN SUPERIOR DEL ESÓFAGO Y DEL ESFÍNTER ESOFÁGICO SUPERIOR (MÚSCULO ESTRIADO)

La **acalasia** cricofaringea es un fracaso de la relajación total del esfínter esofágico superior (EES), mientras que este se relaja completamente en la **incoordinación** cricofaringea, si bien esta relajación no se coordina con la contracción faríngea. Estas situaciones se suelen diagnosticar durante el estudio videofluoroscópico de la deglución (a veces se acompañan de una prominencia cricofaringea visible denominada *barra*); sin embargo, el diagnóstico más preciso de la disfunción se consigue mediante manometría. En la lactancia existe una forma de incoordinación cricofaringea autolimitada que remite espontáneamente en el primer año de vida si se mantiene la alimentación a pesar de la disfagia. La acalasia cricofaringea no autolimitada infantil puede tratarse mediante dilataciones, inyección de toxina botulínica o miotomías transcervicales. Sin embargo, es importante realizar un estudio completo de estos niños, que consta de RM craneal, para diagnosticar las **malformaciones de Arnold-Chiari**, que pueden manifestarse de este modo, pero que es mejor tratar mediante descompresión craneal que por cirugía esofágica. El espasmo cricofaringeo puede ser lo suficientemente grave como para producir un **divertículo** faríngeo posterior (**Zenker**) por encima del esfínter responsable de la obstrucción; sin embargo, esta situación es infrecuente en los niños.

Las **causas sistémicas** que pueden afectar a la deglución, a la orofaringe, al EES y a la porción superior del esófago son: parálisis cerebral, malformaciones de Arnold-Chiari, siringomielia, parálisis bulbar o alteraciones de los nervios craneales (síndrome de Möbius, parálisis infantil transitoria del nervio laríngeo superior), disfunción muscular transitoria de la faringe, atrofia muscular espinal (incluida la enfermedad de Werdnig-Hoffmann), distrofia muscular, esclerosis múltiple, infecciones (botulismo, tétanos, poliomielitis, difteria), enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias (dermatomiositis, miastenia grave, esclerodermia, polineuritis) y disautonomía familiar. Todas estas situaciones pueden provocar la aparición de disfagia. Ciertos fármacos (nitrazepam, benzodiazepinas) y la traqueotomía pueden afectar negativamente a la función del EES y, consecuentemente, provocar disfagia.

DISFUNCIÓN DE LA PORCIÓN INFERIOR DEL ESÓFAGO Y DEL ESFÍNTER ESOFÁGICO INFERIOR (MÚSCULO LISO)

Las causas de disfagia relacionadas con la dismotilidad primaria de la porción más distal del esófago son la acalasia, el espasmo esofágico difuso, el esófago en cascabeles y el esfínter esofágico inferior (EEI) hipertónico. Todas estas situaciones, salvo la acalasia, son poco frecuentes en los niños. Entre las causas secundarias hay que citar la enfermedad de Hirschsprung, la seudoobstrucción, las miopatías inflamatorias, la esclerodermia y la diabetes.

La **acalasia** es una alteración motora primaria del esófago de etiología desconocida, caracterizada por pérdida de la relajación del EEI y del peristaltismo del esófago, lo que contribuye a una obstrucción funcional del esófago distal. Los posibles factores etiológicos de la acalasia son: enfermedades degenerativas, autoinmunitarias (anticuerpos contra el plexo de Auerbach) e infecciosas (enfermedad de Chagas por *Trypanosoma cruzi*). En casos infrecuentes, la acalasia es familiar o forma parte del síndrome de acalasia, alacrimia e insuficiencia suprarrenal, lo que se denomina **síndrome de la triple A o de Allgrove**. La **seudoacalasia** es la acalasia causada por diversas formas de cáncer debido a la obstrucción de la unión gastroesofágica, la infiltración de la submucosa y de la muscular del EEI, o formando parte del síndrome paraneoplásico con síntesis de anticuerpos anti-Hu. En el estudio anatomopatológico de la acalasia se observa una disminución de las células ganglionares que están disminuidas y rodeadas de fenómenos inflamatorios. Existe una pérdida selectiva de neuronas inhibitorias posganglionares que normalmente producen una relajación del esfínter, lo que deja a las neuronas posganglionares colinérgicas sin oposición. Este desequilibrio produce una presión elevada del EEI en condiciones basales y una relajación insuficiente de dicho esfínter. La pérdida del peristaltismo esofágico puede ser secundaria.

La acalasia se manifiesta por regurgitación y disfagia tanto para sólidos como para líquidos y se puede asociar con malnutrición o con tos crónica; los alimentos retenidos en el esófago pueden provocar la aparición de esofagitis. Las presentaciones de regurgitación/vómitos crónicos con pérdida de peso y tos crónica han dado lugar a diagnósticos erróneos de



Fig. 347.1 Esofagograma con bario de un paciente con acalasia que muestra una dilatación del esófago con estenosis a nivel del esfínter esofágico inferior. Obsérvense las secreciones retenidas situadas por encima del bario en el esófago.

anorexia nerviosa y asma, respectivamente. Habitualmente aparece a los 8,8 años, con una duración media de la sintomatología, antes del diagnóstico, de 23 meses; es infrecuente que aparezca antes de la edad escolar. En las radiografías del tórax se visualiza un nivel hidroáereo en un esófago dilatado. La **fluoroscopia con bario** refleja un esófago distal que finaliza en punta y que conduce a un EEI cerrado, en forma de «pico de pájaro» (fig. 347.1). Suele venir acompañado de una pérdida del peristaltismo primario en el esófago distal, con retención de alimentos y vaciamiento gástrico incompleto. La manometría es la prueba diagnóstica más sensible y ayuda a diferenciar los tres tipos de acalasia; muestra las características definitorias de aperistaltismo en el cuerpo esofágico distal, así como la relajación incompleta o nula del EEI, a menudo acompañada de alta presión en el EEI y contracciones de baja amplitud en el cuerpo esofágico (fig. 347.2).

Los objetivos del tratamiento de la acalasia son el alivio de los síntomas, la mejoría del vaciamiento esofágico y la prevención del megaesófago. Las dos posibilidades terapéuticas más eficaces son la dilatación neumática y la miotomía laparoscópica o quirúrgica (Heller). La dilatación neumática es el tratamiento de elección inicial, lo que no impide la práctica de una miotomía en el futuro. Los cirujanos suelen acompañar la miotomía con una técnica antirreflujo para prevenir la enfermedad por reflujo gastroesofágico, que de otra manera aparece con frecuencia cuando el esfínter pierde competencia. La miotomía laparoscópica es una intervención especialmente efectiva en adolescentes y en varones adultos jóvenes. La miotomía endoscópica peroral (POEM, *peroral endoscopic myotomy*) puede ser una alternativa segura y efectiva a la intervención laparoscópica. Los bloqueantes de los canales del calcio (nifedipino) y los inhibidores de la fosfodiesterasa provocan a menudo un alivio temporal de la disfagia. La inyección de **toxina botulínica** en el EEI por vía endoscópica compensa la pérdida selectiva de neurotransmisores inhibitorios al impedir la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas y puede ser un tratamiento eficaz. La toxina botulínica es eficaz en el 50-65% de los pacientes y es cara. La mitad de los pacientes pueden requerir la repetición de la inyección al cabo de 1 año. En la mayoría de los casos se acaba requiriendo una dilatación o cirugía.

El **espasmo torácico difuso** provoca dolor torácico y disfagia, y afecta tanto a los adolescentes como a los adultos. Se diagnostica mediante **manometría** y se puede tratar con nitratos o bloqueantes de los canales del calcio.

La **enfermedad por reflujo gastroesofágico** es la causa más frecuente de alteración inespecífica de la función motora del esófago; es probable que esté mediada por el efecto de la inflamación esofágica sobre la musculatura.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

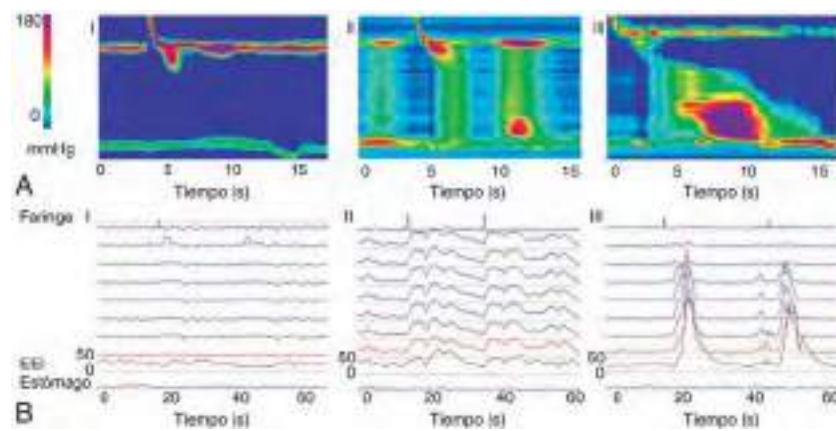


Fig. 347.2 El tipo de onda residual en la manometría esofágica de alta resolución permite determinar tres subtipos de acalasia. **A**, En el tipo I (A1), no se observa presurización distal, mientras que en el tipo II (AII) se observan presurizaciones panesofágicas y en el tipo III (AIII), contracciones espásticas. **B**, Se puede establecer una clasificación similar cuando se usa la manometría convencional. Obsérvese que los registros de presión en la acalasia de tipo II son similares en todos los trazados, lo que es compatible con la presurización panesofágica. (De Rohof WO, Salvador R, Annese V: Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. Gastroenterology 144[4]: 718-725, 2013. Fig. 1.)

Capítulo 348

Hernia de hiato

Seema Khan y Sravan Kumar Reddy Matta

La herniación del estómago a través del hiato esofágico puede adoptar la forma de una hernia simple por deslizamiento (tipo 1), en la que la unión gastroesofágica se desplaza al interior del tórax, o de una hernia paraesofágica (tipo 2), en la que una parte del estómago (habitualmente el fundus) se insinúa próxima al esófago al lado de la unión gastroesofágica en el hiato (figs. 348.1 y 348.2). En algunos pacientes existe una combinación de los tipos por deslizamiento y paraesofágico (tipo 3). Las hernias por deslizamiento se asocian a menudo con el reflujo gastroesofágico, sobre todo en los niños con retraso del desarrollo. Su relación con las hernias de hiato en el adulto no está clara. El diagnóstico suele establecerse mediante tránsitos gastrointestinales superiores y endoscopias superiores. El tratamiento médico no es el de la hernia en sí, sino el del reflujo gastroesofágico, a menos que el fracaso del tratamiento médico obligue a realizar la corrección de la hernia en el momento de la fundoplicatura.

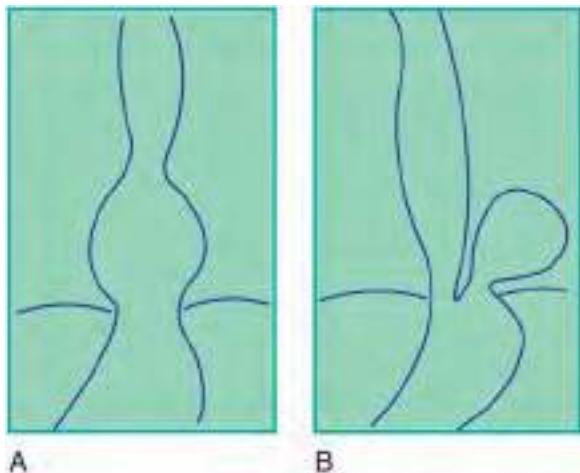


Fig. 348.1 Tipos de hernia de hiato esofágica. A, Hernia de hiato por deslizamiento, que es el tipo más frecuente. B, Hernia de hiato paraesofágica.

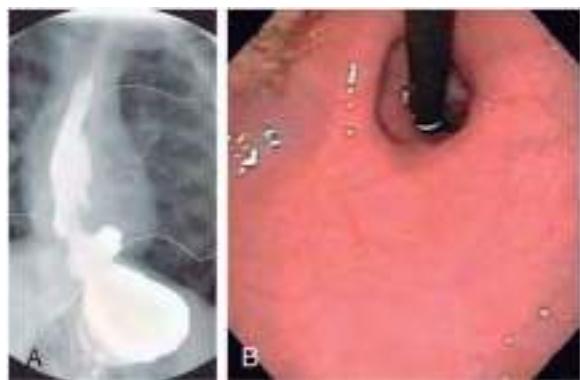


Fig. 348.2 A, Tránsito esófago-gástrico-duodenal que muestra una gran hernia de hiato que se extiende por encima del diafragma e impide el paso de contraste del esófago al estómago. También se observa que el contraste refluye al esófago superior. B, Visión en retroflexión de la hernia desde el estómago durante una endoscopia alta.

Las hernias paraesofágicas pueden corresponder a una anomalía congénita o asociarse a un volvulo gástrico, o bien se pueden encontrar tras una fundoplicatura para controlar el reflujo gastroesofágico, especialmente en los casos en los que no se realiza una aproximación de los bordes del hiato esofágico diafragmático dilatado. Los síntomas habituales son la sensación de plenitud tras las comidas y el dolor en la parte superior del abdomen. Es raro que se produzca el infarto del estómago herniado.

Capítulo 349

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Seema Khan y Sravan Kumar Reddy Matta

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es la alteración esofágica más frecuente en los niños de todas las edades. El reflujo gastroesofágico (RGE) es el movimiento retrógrado del contenido gástrico al esófago a través del esfínter esofágico inferior (EEI), lo que se produce de modo fisiológico cada día en todos los lactantes, los niños mayores y los adultos. Un ejemplo de RGE fisiológico es la regurgitación natural en los lactantes sanos. La ERGE se convierte en **patológica** en los lactantes y en los niños que presentan o manifiestan síntomas molestos debidos a episodios frecuentes o persistentes de RGE con síntomas relacionados con esofagitis o presentaciones extraesofágicas, como síntomas respiratorios o efectos sobre la nutrición.

FISIOPATOLOGÍA

Los factores que determinan las manifestaciones esofágicas del reflujo son la duración de la exposición esofágica (producto de la duración y frecuencia de los episodios de reflujo), la causticidad del producto refluído y la susceptibilidad del esófago a la lesión. La barrera antirreflujo está formada por el EEI (definido mediante manometría como una zona de presión elevada), mantenido por los pilares del diafragma a la altura de la unión gastroesofágica, junto con las funciones valvuliformes de la anatomía de la unión gastroesofágica. Durante los períodos de aumento de la presión intraabdominal que aparecen en la vida diaria, los factores que incrementan la frecuencia de los episodios de reflujo son el tono insuficiente del EEI, la frecuencia anómala de relajaciones del EEI y la hernia de hiato que evita el aumento proporcional de la presión del EEI por los pilares del diafragma durante la prensa abdominal. Los aumentos de la presión intraabdominal normal pueden acentuarse durante la prensa abdominal o los esfuerzos respiratorios. La duración de los episodios de reflujo incrementa al disminuir la deglución (durante el sueño) y si se presenta un peristaltismo esofágico anómalo. El círculo vicioso aparece cuando la esofagitis crónica produce disfunción esofágica peristáltica (ondas de baja amplitud, propagación anómala de estas), hipotonía del EEI y acortamiento inflamatorio del esófago que induce hernia de hiato; todos estos factores empeoran el reflujo.

La **relajación transitoria del EEI (RTEEI)** es el mecanismo principal que provoca el reflujo y se define como la relajación simultánea del EEI y los pilares contiguos. Los episodios de RTEEI aparecen independientemente de la deglución, reducen la presión del EEI a 0-2 mmHg (por encima de la del estómago) y duran >10-60 segundos. Se producen hacia las 26 semanas de gestación. Un reflejo vasovagal, compuesto por los mecanorreceptores aferentes del estómago proximal, un generador de patrones del tronco del encéfalo y las vías eferentes del EEI, regula los episodios de RTEEI. La distensión gástrica (ya sea posprandial, debida a un vaciamiento gástrico anómalo o a la deglución de aire) constituye el estímulo principal de los RTEEI. Se discute si la ERGE se debe a una frecuencia superior de RTEEI o a una mayor incidencia del reflujo durante las RTEEI; cada mecanismo es probable en diferentes personas. La prensa abdominal durante la RTEEI favorece el reflujo, así como las posiciones que colocan la unión gastroesofágica por debajo de la interfase aire-líquido del estómago. Otros factores que afectan a la dinámica presión-volumen del estómago, como el aumento del movimiento, la prensa abdominal, la obesidad, las comidas copiosas o hiperosmolares, la gastroparesia, una hernia de hiato por deslizamiento de gran tamaño y el incremento del esfuerzo respiratorio (al toser o por sibilancias) pueden tener el mismo efecto.

EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL

El **reflujo en lactantes** se hace manifiesto en los primeros meses de vida, alcanza su punto culminante hacia los 4 meses y se resuelve hasta en el 88% de los casos hacia los 12 meses. Casi todos están curados a los 24 meses. Algunos lactantes tienen reflujo recidivante *sin* presentar molestias, rechazo del alimento ni ausencia de ganancia de peso. Los síntomas de ERGE tienden a cronificarse en los **niños mayores**, con una evolución alternante, y se resuelven de manera espontánea en no más de la mitad de los casos, lo que simula la sintomatología del adulto (**tabla 349.1**). Se ha demostrado que los signos histológicos de esofagitis persisten en lactantes en quienes los síntomas de reflujo se han resuelto de forma natural. La ERGE tiene probablemente predisposiciones genéticas: se ha identificado el agrupamiento familiar de síntomas de ERGE, esofagitis endoscópica, hernia de hiato, esófago de Barrett y adenocarcinoma. Como trastorno continuamente variable y común, es probable una herencia compleja que afecta a muchos genes y factores ambientales. La relación con factores genéticos está indicada por la evidencia sólida de ERGE en estudios con gemelos monocigóticos. Se ha propuesto una forma pediátrica autosómica dominante con manifestaciones otorrinolaringológicas y respiratorias en el cromosoma 13q14, cuyo locus se denomina GERD1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las manifestaciones clínicas de la enfermedad esofágica indican la presencia de la ERGE y se cree que el mecanismo patogénico se debe por lo general al RGE ácido (**tabla 349.2**). Aunque menos nocivos para la mucosa esofágica, los episodios de reflujo no ácido desempeñan un

papel importante en las manifestaciones de la enfermedad extraesofágica. El **reflujo del lactante** se manifiesta mediante regurgitación (especialmente posprandial), signos de esofagitis (irritación, náuseas, asfixia, aversión a las tomas) y crecimiento retardado; los síntomas desaparecen espontáneamente en la mayoría de los lactantes a los 12-24 meses. En los **niños mayores** puede aparecer la regurgitación en los años preescolares, desapareciendo en parte con el crecimiento, y en la infancia tardía y en la adolescencia pueden sufrir cuadros de dolor abdominal y torácico. Algunos niños se niegan a comer o contorsionan el cuello (arqueamiento, girar la cabeza), lo que se denomina **síndrome de Sandifer**. La sintomatología respiratoria también depende de la edad: en los niños más pequeños la ERGE se puede presentar como apnea obstructiva, estridor o enfermedad de las vías respiratorias bajas, en cuyo caso el reflujo complica la enfermedad primaria de la vía respiratoria, como, por ejemplo, la laringomalacia o la displasia broncopulmonar. La otitis media, sinusitis, hiperplasia linfoide, disfonía, los nódulos en las cuerdas vocales y el edema laringeo son entidades todas ellas asociadas con la ERGE. Por el contrario, en los niños mayores las manifestaciones de las vías respiratorias se relacionan frecuentemente con el asma o con enfermedades otorrinolaringológicas, como la sinusitis o la laringitis. A pesar de la prevalencia elevada de síntomas de ERGE en niños asmáticos, los datos que apoyan una relación de causalidad son contradictorios.

Los niños con discapacidad neurológica son un grupo que presenta un riesgo mayor de ERGE. No está claro si el mayor riesgo se debe a unos mecanismos defensivos inadecuados y/o a la incapacidad de expresar los síntomas. Es importante tener un elevado nivel de sospecha para la identificación y el tratamiento precoces de los síntomas de ERGE en estos niños.

Tabla 349.1 Síntomas en función de la edad

MANIFESTACIONES	LACTANTES	NIÑOS	ADOLESCENTES Y ADULTOS
Calidad de vida disminuida	+++	+++	+++
Regurgitación	+++	+	+
Irritabilidad/llanto excesivo	+++	+	-
Vómitos	++	++	+
Rechazo del alimento/trastornos de alimentación/anorexia	++	+	+
Hipo persistente	++	+	+
Retraso de crecimiento	++	+	-
Postura anormal/síndrome de Sandifer	++	+	-
Esofagitis	+	++	+++
Tos persistente/neumonía por aspiración	+	++	+
Sibilancias/laringitis/trastornos del oído	+	++	+
Laringomalacia/estridor/crup	+	++	-
Trastornos del sueño	+	+	+
Anemia/melena/hematemesis	+	+	+
Apnea/BRUE/desaturación	+	-	-
Bradicardia	+	?	?
Pirosis	?	++	+++
Dolor epigástrico	?	+	++
Dolor torácico	?	+	++
Disfagia	?	+	++
Erosiones dentales	?	+	+
Ronquera/globo faríngeo	?	+	+
Asma crónico/sinusitis	-	++	+
Laringostenosis/nódulos vocales	-	+	+
Estenosis	-	(+)	+
Adenocarcinoma esofágico/Barrett	-	(+)	+

+++; muy frecuente; ++; frecuente; +; posible; (+); raro; -; ausente; ?; desconocido; BRUE, episodio breve inexplicado resuelto (*brief resolved unexplained event*); denominado antes episodio de riesgo vital aparente (*ALTE, apparent life-threatening event*).

De Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors: *Pediatric gastrointestinal and liver disease*, ed 4, Philadelphia, 2011, WB Saunders, Table 22.3, p. 235.

Tabla 349.2 Síntomas y signos que pueden asociarse con el reflujo gastroesofágico

SÍNTOMAS

Regurgitación recurrente con o sin vómitos
Pérdida de peso o escasa ganancia de peso
Irritabilidad en lactantes
Conducta de rumiación
Pirosis o dolor torácico
Hematemesis
Disfagia, odinofagia
Sibilancias
Estridor
Tos
Ronquera

SIGNS

Esofagitis
Estenosis esofágica
Esófago de Barrett
Inflamación laringea/faríngea
Neumonía recurrente
Anemia
Erosión dental
Rechazo del alimento
Posturas cervicales distónicas (síndrome de Sandifer)
Crisis de apnea
Episodios de riesgo vital aparente

De Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors: *Pediatric gastrointestinal and liver disease*, ed 4, Philadelphia, 2011, WB Saunders, Table 22.1, p. 235.

DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los casos típicos de ERGE, sobre todo en los niños mayores, la historia clínica y la exploración física detalladas suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico. Esta evaluación inicial se dirige a identificar los síntomas positivos que sugieren una ERGE y sus complicaciones, así como los negativos que descartan otros diagnósticos. El uso de cuestionarios estandarizados (Cuestionario del Reflujo Gastroesofágico Infantil, el I-GERQ, y su derivado, el I-GERQ-R) facilita la elaboración de la historia clínica, ya que también permite evaluar unas puntuaciones cuantitativas para determinar su discriminación y evaluar la mejoría o el empeoramiento de los síntomas. El médico debe tener en mente la posibilidad de otros diagnósticos importantes en caso de aparecer signos de alarma, como vómitos biliosos, vómitos en proyectil frecuentes, hemorragia gastrointestinal, letargo, organomegalia, distensión abdominal, micro o macrocefalia, hepatoesplenomegalia, retraso en el crecimiento, diarrea, fiebre, fontanelas abultadas o convulsiones. Otros diagnósticos diferenciales importantes que se deben considerar en la evaluación de un lactante o de un niño con vómitos crónicos son alergia a los lácteos u otros alimentos, esofagitis eosinofílica, estenosis pilórica, obstrucción intestinal (especialmente la malrotación con válvula intermitente), las enfermedades inflamatorias no esofágicas, infecciones, los errores congénitos del metabolismo, la hidronefrosis, hipertensión intracranal, rumiación y bulimia. El examen inicial se puede complementar con pruebas de diagnóstico dirigidas, según el cuadro clínico de presentación y el diagnóstico diferencial.

En los pacientes con sospecha de ERGE la mayoría de las pruebas esofágicas siempre presentan alguna utilidad. En los niños con vómitos y disfagia se realizan estudios **radiológicos con contraste (generalmente bario)** del esófago y de la parte superior del aparato digestivo para descartar acalasia, constricciones o estenosis esofágicas, hernia de hiato y obstrucción intestinal o de la salida del estómago (fig. 349.1). Estas pruebas tienen una baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de ERGE debido a su duración limitada y a la incapacidad de diferenciar el RGE fisiológico de la ERGE. Además, la radiografía con contraste no valora con exactitud la inflamación de la mucosa ni sirve para establecer una correlación con la gravedad de la ERGE.

La **monitorización extensa del pH esofágico** realizada a la altura del esófago distal, si bien actualmente ya no se considera indispensable para realizar el diagnóstico de la ERGE, es una prueba sensible y aporta datos cuantitativos relevantes sobre los episodios de reflujo ácido, que es el tipo principal de reflujo patológico. La sonda del pH a la altura del esófago



Fig. 349.1 Esofagograma de bario que muestra reflujo gastroesofágico libre. Obsérvese la estenosis causada por esofagitis péptica. Los pliegues gástricos longitudinales por encima del diafragma indican la presencia inusual de una hernia de hiato asociada.



Fig. 349.2 Imagen endoscópica de un esófago normal (A) y esofagitis péptica erosiva (B).

distal se coloca a un nivel correspondiente al 87% de la distancia narinas-EEI. Esta localización se identifica basándose en ecuaciones de regresión según la altura del paciente y la visualización radioscópica, o mediante la identificación manométrica del EEI. Los valores normales de exposición del esófago distal al ácido ($\text{pH} < 4$) suelen establecerse en menos del 5-8% del periodo total de monitorización, pero estos patrones cuantitativos son insuficientes para establecer o descartar un diagnóstico de ERGE patológica. Las indicaciones fundamentales para la monitorización del pH esofágico son para valorar la eficacia del tratamiento con supresión ácida, la valoración de los episodios de apnea junto con un neumograma y quizás la impedancia, así como la evaluación de las presentaciones atípicas de ERGE, como tos crónica, estridor o asma. Las sondas de pH duales (que añaden una sonda esofágica proximal a la sonda distal estándar) se usan en el diagnóstico de la ERGE extraesofágica, considerando como valor umbral patológico un tiempo de exposición ácida del esófago superior a alrededor del 1% del tiempo de exposición total.

La **endoscopia** permite el diagnóstico de esofagitis erosiva (fig. 349.2) y de complicaciones como las estenosis o el esófago de Barrett; las biopsias esofágicas permiten identificar esofagitis por reflujo histológica en ausencia de erosiones al tiempo que se descartan posibles factores etiológicos alérgicos

o infecciosos. La endoscopia también se aplica con fines terapéuticos para dilatar las estenosis inducidas por el reflujo. Si se sospecha aspiración y vaciamiento gástrico retardado, es útil la gammagrafía con tecnecio.

La prueba de medición de la **impedancia intraluminal** multicanal es laboriosa, pero tiene aplicaciones posibles para el diagnóstico de la ERGE y para comprender la función esofágica en términos de flujo del bolo, aclaramiento de volumen y (junto con la manometría) los patrones motores asociados a la ERGE. Debido al uso de múltiples sensores y de un sensor distal de pH, se puede documentar el reflujo ácido ($\text{pH} < 4$), un reflujo débilmente ácido ($\text{pH} 4-7$) y un reflujo débilmente alcalino ($\text{pH} > 7$) con la impedancia intraluminal multicanal. Es una herramienta relevante en los pacientes con síntomas respiratorios, sobre todo para determinar la presencia de un reflujo no ácido, pero debe emplearse con cautela en la exploración clínica rutinaria por la escasez de parámetros basados en la evidencia para el diagnóstico y la asociación sintomática.

La manometría esofágica no es útil para demostrar el reflujo gastroesofágico, pero podría tener utilidad para evaluar las relajaciones transitorias y las presiones del EEI.

La **laringotraqueobroncoscopía** valora los signos visibles de la vía respiratoria asociados con la ERGE extraesofágica, como la inflamación laringea posterior y los nódulos de las cuerdas vocales; permite diagnosticar una aspiración silente (durante la deglución o durante el reflujo) mediante un lavado broncoalveolar y cuantificar posteriormente los macrófagos cargados de lípidos presentes en las secreciones de las vías respiratorias. La detección de pepsina en el líquido traqueal es un marcador de aspiración de los contenidos gástricos asociada a reflujo. La manometría esofágica permite evaluar la dismotilidad, sobre todo antes de la cirugía del reflujo.

El **tratamiento empírico antirreflujo**, usando una prueba autolimitada en el tiempo con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) en dosis altas, ha demostrado ser un método de diagnóstico coste-efectivo en los adultos; aunque su valoración formal no se ha realizado todavía en los niños mayores, sí que se ha aplicado a este grupo de edad. Cuando no hay una respuesta a este tratamiento empírico o se precisa aplicar el tratamiento durante períodos de tiempo muy prolongados, hay que realizar una evaluación diagnóstica reglada.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la ERGE se basa en la aplicación de medidas conservadoras y en el cambio de los hábitos de vida, que pueden ponerse en práctica a través de la formación y el apoyo a los padres. Las medidas dietéticas para los lactantes consisten en la modificación de las técnicas de alimentación, de las cantidades administradas y de su frecuencia, si ésta fuera anómala. El espesamiento de la fórmula o el uso de fórmulas precondensadas comerciales aumentan el porcentaje de niños sin regurgitación, reduce la frecuencia diaria de regurgitación y vómitos, e incrementa la ganancia de peso del niño. Sin embargo, se debe proceder con cuidado en el tratamiento de los lactantes pretermínos debido a la posible asociación entre los alimentos espesados con goma xantana y la enterocolitis necrotizante. La evidencia no favorece con claridad un tipo de espesante respecto a otro. La adición de una cucharada de cereal de arroz o avena por cada 30 g de fórmula aumenta la densidad calórica (30 kcal/30 g) y reduce el tiempo de llanto, aunque no modifica el número de episodios de reflujo sin regurgitación. Hay que tener cuidado cuando se usa el cereal de arroz, pues los estudios muestran un mayor riesgo de exposición al arsénico en los niños que consumen arroz y sus derivados. Se puede hacer una prueba corta (2 semanas) con una dieta hipoolergénica en los lactantes para excluir una posible alergia a la leche o a la proteína de soja antes de la administración de fármacos. La combinación de volúmenes de alimentos modificados, fórmulas hidrolizadas para lactantes, medidas posturales apropiadas y evitar la exposición al humo de tabaco mejora los síntomas de la ERGE en el 24-59% de los lactantes con ERGE. Conviene aconsejar a los adultos y a los niños mayores que eviten comidas ácidas o que induzcan el reflujo (tomate, chocolate, menta) y bebidas ácidas (zumos, bebidas carbonatadas o con cafeína, alcohol). Otras medidas esenciales que se deben aplicar a todas las edades son la reducción de peso, si el paciente es obeso, y la eliminación de la exposición al humo del tabaco.

Las **medidas posturales** son fundamentales en los niños que no pueden controlar su postura ellos solos. El reflujo empeora en sedestación y debería evitarse esta posición en los niños con ERGE. La monitorización del pH esofágico ha demostrado que los episodios de reflujo son más frecuentes en los lactantes que están en decúbito supino o lateral que en prono; sin embargo, dado que existe evidencia suficiente para sostener que la posición supina disminuye el riesgo de padecer un síndrome de muerte súbita, la Academia Americana de Pediatría y la Sociedad Norteamericana de Nutrición y Gastroenterología Pediátrica recomiendan que el niño adopte

una posición supina durante el sueño. Cuando el niño está despierto y es observado puede utilizarse la posición en prono o erguida para minimizar el reflujo. El permanecer en posición supina o semiesentada (p. ej., en asientos de coche o en portabebés) en el periodo posprandial favorece el RGE, por lo que debería evitarse. La eficacia de la postura en los niños mayores no está clara, pero algunos estudios han observado una mejoría si, durante el sueño, se adopta una posición en decúbito lateral izquierdo con elevación de la cabeza. Para elevar la cabeza es mejor subir el cabecero de la cama que amontonar almohadas, y evitar así la flexión y compresión abdominales que podrían empeorar el reflujo.

La **farmacoterapia** procura disminuir la acidez del contenido gástrico o evitar su movimiento retrógrado, y debe considerarse en los lactantes y niños sintomáticos en los que se sospecha o se ha demostrado que padecen ERGE. Los **antiácidos** son los fármacos antirreflujo más usados y se dispensan sin receta. Provocan una mejoría rápida, pero transitoria, de los síntomas, ya que neutralizan la acidez. No se aconseja el uso habitual de antiácidos a largo plazo debido a sus efectos secundarios de diarrea (magnesio) y estreñimiento (aluminio); asimismo se han descrito de forma ocasional efectos secundarios más graves relacionados con su administración crónica.

Los **antagonistas de los receptores de la histamina 2** (H2RA) (cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina) se usan mucho como fármacos antisecretores que actúan inhibiendo selectivamente los receptores de la histamina localizados en las células parietales del estómago. Se ha observado un claro beneficio al administrar H2RA en los casos de esofagitis por reflujo de leve a moderado. Se aconseja la administración de H2RA como tratamiento de primera línea debido a su excelente perfil de seguridad global, pero están siendo sustituidos por IBP en este papel como resultado de una mayor experiencia con el empleo y seguridad en pediatría, la aprobación por la FDA y las formulaciones y dosificaciones pediátricas.

Los inhibidores de la bomba de protones o **IBP** (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol) ejercen el efecto antirreflujo más potente, pues bloquean los canales adenosina trifosfatasa hidrógeno-potasio de la vía final común de la secreción ácida gástrica. El efecto de los IBP es superior al de los H2RA en el tratamiento de la esofagitis grave y erosiva. Los estudios farmacodinámicos han indicado que los niños requieren dosis mayores de IBP que los adultos en función del peso. El uso de IBP para tratar a los lactantes y niños en quien se sospeche una ERGE en función de los síntomas es frecuente, aunque una revisión sistemática extensa sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento de la ERGE pediátrica con IBP no ha observado un claro beneficio de los IBP sobre el placebo en los casos de sospecha de ERGE (llanto, conducta de arqueamiento). Se dispone de pocos datos en la población pediátrica como para poder extraer conclusiones definitivas acerca de las posibles complicaciones asociadas con el uso de IBP, como infecciones respiratorias, infección por *Clostridium difficile*, fracturas óseas (observadas en adultos), hipomagnesemia y lesión renal.

Los **fármacos procinéticos** disponibles en Estados Unidos son la metoclopramida (dopamina 2 y antagonista de la 5-HT₃), el betanecol (agonista colinérgico) y la eritromicina (agonista del receptor de la motilina). La mayoría de estos fármacos aumenta la presión del EEI y algunos mejoran el aclaramiento esofágico o el vaciamiento gástrico. Ninguno afecta a las RTEEI. Los estudios controlados disponibles en la actualidad no han demostrado que tengan una gran eficacia en el tratamiento de la ERGE. En 2009, la FDA publicó una advertencia de seguridad para la metoclopramida al asociar su uso crónico (durante más de 3 meses) con casos de discinesia tardía, un trastorno del movimiento pocas veces reversible. El baclofeno es un agonista del ácido γ-aminobutírico de acción central que disminuye el reflujo al reducir las RTEEI en adultos sanos y en un número pequeño de niños con alteraciones neurológicas y ERGE. Otros fármacos útiles son los agonistas del ácido γ-aminobutírico de acción periférica desprovistos de efectos secundarios centrales y los agonistas metabotrópicos del receptor del glutamato 5, que reducen las RTEEI, según se ha descrito, pero aún se han estudiado poco para esta indicación en niños.

La cisaprida es un agonista de los receptores serotoninérgicos con efecto procinético que solo está disponible en Estados Unidos mediante un programa de acceso limitado debido a sus efectos secundarios cardíacos (prolongación del intervalo QT, arritmias).

La cirugía, generalmente **funduplicatura**, es un tratamiento eficaz para la ERGE que no responde al tratamiento en los niños, especialmente para aquellos que presentan esofagitis refractaria o estenosis y para los que tienen un alto riesgo de morbilidad por presentar una enfermedad pulmonar crónica. Se puede asociar con una gastrostomía para alimentarse y eliminar el aire. La disponibilidad de fármacos potentes supresores de la acidez obliga a realizar un estudio más riguroso sobre los riesgos relativos (o costes) y los beneficios de este tratamiento relativamente irreversible en comparación con la farmacoterapia a largo plazo. La funduplicatura corre el riesgo de quedar *demasiado tensa* (lo que produciría disfagia o

acumulación de gas) o *demasiado laxa* (y, por tanto, incompetente). Los cirujanos pueden elegir una técnica *tensa* (360°, Nissen) o variedades de una *laxa* (<360°, Thal, Toupet, Boix-Ochoa), o añadir una técnica de drenaje gástrico (piloroplastia) para mejorar el vaciamiento gástrico, según su experiencia y la enfermedad del paciente. Dos de los factores pronósticos principales son el diagnóstico preciso preoperatorio de la ERGE y la experiencia del cirujano. Los estudios a largo plazo sugieren que las fundoplicaturas se vuelven con frecuencia incompetentes tanto en niños como en adultos, con tasas de recidiva de hasta el 14% para la técnica de Nissen y de hasta el 20% para las de tipo laxo (las tasas pueden ser máximas con los procedimientos laparoscópicos); este hecho, sumado en la actualidad a la potencia del tratamiento con IBP que está disponible, hace que la práctica esté cambiando hacia una farmacoterapia a largo plazo en muchos casos. Los procedimientos de fundoplicatura pueden efectuarse como operaciones abiertas, por laparoscopia o por técnicas endoluminales (gastroplicatura). La experiencia pediátrica es limitada con la aplicación endoscópica de tratamiento de radiofrecuencia (procedimiento de Stretta) a una zona de 2-3 cm del EEI y del cardias para crear una zona de alta presión que reduzca el reflujo.

La disociación esofagogastrica total se realiza en algunos niños con discapacidad neurológica en quienes han fracasado varias fundoplicaturas y que presentan una ERGE grave potencialmente mortal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

349.1 Complicaciones de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Seema Khan y Sravan Kumar Reddy Matta

COMPLICACIONES ESOFÁGICAS: ESOFAGITIS Y SUS SECUELAS (ESTENOSIS, ESÓFAGO DE BARRETT, ADENOCARCINOMA)

La **esofagitis** puede manifestarse como irritabilidad, náuseas y rechazo de las tomas en los lactantes, como dolor epigástrico o torácico en los niños mayores, y rara vez como hematemesis, anemia o síndrome de Sandifer a cualquier edad. La esofagitis erosiva se observa en alrededor del 12% de los niños con síntomas de ERGE y es más habitual en los varones, los niños mayores, aquellos con discapacidad neurológica, en caso de enfermedad respiratoria crónica y en niños con hernia de hiato. La esofagitis grave y prolongada conduce a la formación de estenosis, que generalmente se localizan en el esófago distal y producen disfagia, que precisa dilatación esofágica de manera repetida o, con frecuencia, fundoplicatura. La esofagitis de larga evolución predispone a la metaplasia del epitelio escamoso esofágico normal a epitelio cilíndrico intestinal, denominado esófago de Barrett, que es una lesión precursora del adenocarcinoma de esófago. Un estudio prospectivo multicéntrico extenso de 840 niños consecutivos sometidos a endoscopias electivas observó una incidencia de esofagitis por reflujo del 25,7%, y una incidencia de **esófago de Barrett** de tan solo el 0,12% en niños sin trastornos neurológicos ni alteraciones traqueoesofágicas. Tanto el esófago de Barrett como el adenocarcinoma aparecen con más frecuencia en varones de raza blanca y en pacientes con síntomas de reflujo de larga duración y elevada frecuencia y gravedad. Esta transformación aumenta con la edad y se estabiliza en la quinta década de la vida, por lo que el adenocarcinoma es infrecuente en la infancia. El esófago de Barrett, poco habitual en niños, requiere controles periódicos mediante biopsias, farmacoterapia agresiva y fundoplicatura en caso de lesiones progresivas.

NUTRICIONALES

La esofagitis y la regurgitación pueden ser lo suficientemente graves como para provocar un retraso del crecimiento, debido a un déficit calórico. A veces se precisa alimentación enteral (nasogástrica o nasoyeyunal, o percutánea gástrica o yeyunal) o parenteral para corregir tales déficits.

COMPLICACIONES EXTRAESOFÁGICAS: PRESENTACIONES RESPIRATORIAS («ATÍPICAS»)

En el diagnóstico diferencial de los niños con sintomatología otorrinolaringológica o respiratoria inexplicada o resistente al tratamiento debe incluirse la ERGE. Ésta puede producir síntomas respiratorios por el contacto directo del contenido gástrico refluido con el aparato respiratorio (aspiración, penetración laríngea o microaspiración) o por interacciones reflejas

entre el esófago y el aparato respiratorio (al inducir el cierre laríngeo o broncoespasmo). A menudo, la ERGE interacciona con una enfermedad respiratoria primaria, como asma, lo que desencadena un círculo vicioso que empeora ambas enfermedades. Muchos niños con esta sintomatología extraesofágica no tienen síntomas típicos de ERGE, lo que dificulta el diagnóstico. Estas manifestaciones clínicas atípicas requieren un diagnóstico diferencial cuidadoso que permita descartar múltiples alteraciones otorrinolaringológicas (infecciones, alergias, goteo posnasal o abuso de la voz) y pulmonares (asma o fibrosis quística). El tratamiento de la ERGE debe ser más intenso (generalmente ha de incorporar un IBP) y prolongado (por lo general, un mínimo de 3-6 meses). En estos casos, suele requerirse un enfoque multidisciplinar con participación de otorrinolaringología, neumología para la enfermedad de las vías respiratorias y gastroenterología para la ERGE, tanto para realizar las pruebas diagnósticas específicas como para mejorar el tratamiento intensivo.

APNEA Y ESTRIDOR

En algunos estudios epidemiológicos y en algunas publicaciones se han descrito casos que han relacionado estas situaciones patológicas de las vías respiratorias superiores con la ERGE; en determinados pacientes se ha demostrado la relación temporal entre el reflujo y esta patología respiratoria mediante la monitorización esofágica del pH e impedancia intraluminal multicanal; además, en algunos casos se ha observado una mejoría de los síntomas respiratorios al administrar el tratamiento de la ERGE. En un estudio de 1.400 lactantes con apnea se observó que en el 50% de los casos se debía a la ERGE, pero otros estudios no han encontrado dicha asociación. La apnea y la presentación similar a episodios breves inexplicados resueltos (BRUE, *brief resolved unexplained event*, denominados antes episodios de riesgo vital aparente o ALTE, *apparent life-threatening event*) debidos a reflujo suelen ser obstructivos debido a un laringospasmo y pueden considerarse un reflejo protector anormalmente intenso. Cuando se produce esta apnea, los lactantes suelen estar en posiciones que provocan el reflujo (decúbito supino o sedestación flexionada), en el periodo posprandial precoz, y presentan signos de apnea obstructiva acompañada de esfuerzos respiratorios improductivos. *La evidencia sugiere que en la gran mayoría de los lactantes con apnea y episodios breves inexplicados resueltos la ERGE no es un factor causal.* El estridor se desencadena por el reflujo y en los lactantes generalmente se relaciona con alteraciones anatómicas que predisponen al estridor (laringomalacia o micrognatia). El crup espasmódico, una temida obstrucción episódica de las vías respiratorias superiores, puede ser similar, clínicamente, en los niños mayores. La pH-metría esofágica puede no demostrar una relación entre ambas situaciones debido al efecto tampon del contenido gástrico consecutivo a las fórmulas infantiles y al carácter episódico de estas enfermedades. Los neumogramas pueden no llegar a identificar la apnea que se produce si no están diseñados para identificar una apnea obstructiva determinando el flujo aéreo nasal.

La **laringitis por reflujo** y otras manifestaciones otorrinolaringológicas (también denominadas reflujo laringofaríngeo) pueden atribuirse a la ERGE. Se han citado la **disfonía**, la fatiga vocal, el carraspeo, la tos crónica, faringitis, sinusitis, otitis media y una sensación de globo. Los signos laringofaríngeos de ERGE consisten en edema e hiperemia (de la superficie posterior), úlceras por contacto, granulomas, pólipos, estenosis subglóticas y edema interaritenoideo. La escasez de evaluaciones bien controladas de la asociación contribuye al escepticismo con el que pueden considerarse estas asociaciones. Hay otros factores de riesgo que irritan las vías respiratorias superiores y que podrían predisponer a algunos pacientes con ERGE a presentar los síntomas respiratorios mencionados.

Muchos estudios han indicado que existe una asociación estrecha entre el asma y el reflujo, según se aprecia por la anamnesis, pH-impedancia intraluminal multicanal, endoscopia e histología esofágica. **Los síntomas de ERGE se encuentran presentes en una media del 23% (19-80%) de los niños con asma**, como indica una revisión sistemática de 19 estudios que examinaron la prevalencia de ERGE en asmáticos. La revisión también descubrió alteraciones en el pH en el 63% de los casos y esofagitis en el 35% de los niños asmáticos. Sin embargo, esta asociación no aclara la dirección de la causalidad en los casos individuales, por lo que no indica qué pacientes con asma tienen probabilidades de beneficiarse del tratamiento anti-ERGE. Se ha de sospechar que la ERGE es un factor que desencadena el asma cuando la enfermedad del reflujo es sintomática, cuando el asma es resistente al tratamiento o dependiente de esteroides y cuando empeora por la noche. Si la endoscopia revela secuelas esofágicas de ERGE se ha de aplicar un tratamiento agresivo (altas dosis y prolongación durante muchos meses).

Las erosiones dentales constituyen las lesiones orales más frecuentes en la ERGE y se distinguen porque se localizan en la superficie lingual de los

dientes. La gravedad parece correlacionarse con la presencia de síntomas de reflujo y de un medio ácido debido al reflujo en el esófago proximal y la cavidad oral. Los otros factores frecuentes que pueden producir erosiones dentales similares son el consumo de zumos y la bulimia.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 350

Esofagitis eosinofílica, esofagitis por píldoras y esofagitis infecciosa

Seema Khan

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La esofagitis eosinofílica (EEo) es una enfermedad esofágica crónica caracterizada por disfunción esofágica e infiltración del epitelio esofágico por ≥ 15 eosinófilos por campo de gran aumento. Los criterios diagnósticos se han actualizado recientemente después de la conferencia de consenso sobre Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE). El diagnóstico de EEo debería tenerse en cuenta en pacientes con clínica de disfunción esofágica, asociada con la infiltración del epitelio esofágico con al menos 15 eosinófilos (eos) por campo de gran aumento (cga) o alrededor de 60 eos por mm^2 , y después de una evaluación cuidadosa de trastornos no-EEo. Los inhibidores de la bomba de protones deberían considerarse otra opción terapéutica en lugar de un criterio diagnóstico para diferenciarla de la ERGE. La EEo es una enfermedad global, con una incidencia y prevalencia en niños de 5 y 29,5 por 100.000, respectivamente. Los lactantes y los niños pequeños presentan con frecuencia vómitos, problemas con las tomas y escasa ganancia de peso, mientras que los niños mayores y los adolescentes por lo general sufren disfagia con los alimentos sólidos acompañada en ocasiones de impactación del bolo alimenticio (fig. 350.1) o estenosis y pueden presentar pirosis, dolor torácico o epigástrico. La mayoría de los pacientes son varones. El promedio de edad en el momento del diagnóstico es de 7 años (rango 1-17 años), con una duración de la sintomatología de 3 años. Muchos pacientes presentan otras enfermedades atópicas (o antecedentes familiares positivos) y alergias alimentarias; las anomalías analíticas consisten en eosinofilia periférica y elevación de los niveles de inmunoglobulina E (IgE). En la patogenia participan principalmente vías mediadas por citocinas 2 sintetizadas por linfocitos T colaboradores (interleucina 5 y 13), lo que da lugar a la producción de

una potente sustancia quimiotáctica de eosinófilos, la eotaxina 3, por el epitelio esofágico. La escala de referencia endoscópica para la esofagitis eosinofílica (ERES; *eosinophilic esophagitis endoscopic reference score*), basada en las características frecuentemente observadas de edema (E), anillos (R, rings), exudados (E; v. fig. 350.2), surcos (F, furrows), estenosis (S, strictures), es útil para el diagnóstico y para monitorizar la respuesta al tratamiento. La histología muestra una intensa eosinofilia, con un punto de corte aceptable en la actualidad para el diagnóstico de $\geq 15-20$ eosinófilos por campo de gran aumento. Hasta el 30% de los niños con EEo tiene una mucosa de aspecto macroscópico sano. La EEo se diferencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico por enfermedades atópicas concurrentes, su ausencia general de esofagitis erosiva, por la mayor densidad de eosinófilos y por la normalidad de los resultados de la pH-impedancia intraluminal multicanal esofágica. La respuesta favorable al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones ya no debe considerarse diagnóstica de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, ya que alrededor del 66% de los niños con EEo también presentan una respuesta histológica y constituyen un grupo respondedor a inhibidores de la bomba de protones. Las observaciones en los niños y adultos con EEo son notables por unas similitudes sorprendentes entre los respondedores y no respondedores a IBP respecto a los síntomas, la histología, la firma molecular y las carac-



Fig. 350.2 Imagen endoscópica de una esofagitis eosinofílica con el aspecto característico de pliegues y punteado blanquecino de la mucosa.

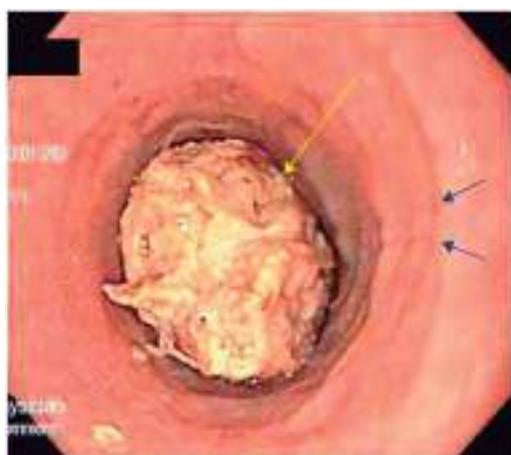


Fig. 350.1 Visualización endoscópica de una impactación esofágica de alimentos (flecha amarilla) y anillos de mucosa (flechas azules).

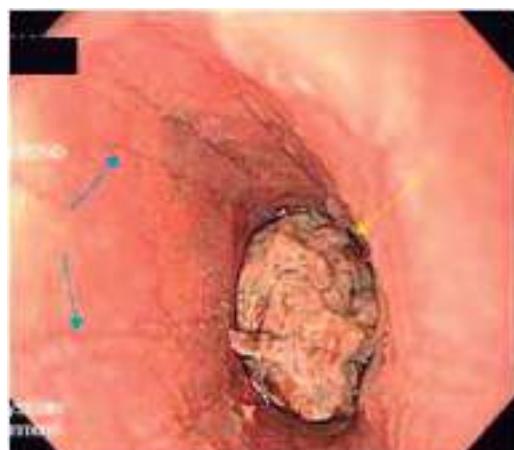


Fig. 350.3 Fotografía endoscópica que muestra la presencia de surcos de la mucosa (flechas azules) característicos de la esofagitis eosinofílica en un paciente con impactación de alimentos (flecha amarilla).

terísticas mecanistas. Esta respuesta puede deberse a la acción supresora del ácido o a la inhibición de la vía de las células alérgicas Th-2, un efecto antieosinofílico de los IBP mediado por la inhibición de la secreción de eotaxina 3. La evaluación de la EEO debe constar de una búsqueda exhaustiva de alergias alimentarias (aerodigestivas) y ambientales mediante pruebas de punción cutánea (mediadas por IgE) y con parche (no mediadas por IgE), para guiar las decisiones sobre la eliminación dietética y las futuras exposiciones a alimentos.

El **tratamiento** consiste en restricciones dietéticas que pueden llevarse a cabo de tres formas: dietas de eliminación guiadas por la evidencia circunstancial y los resultados de las pruebas de alergia alimentaria, con una «dieta de eliminación de seis alimentos», en la que se eliminan los principales alergenos alimentarios (leche, soja, trigo, huevo, cacahuete y marisco), así como con una dieta elemental, compuesta solo por una fórmula basada en aminoácidos. Las dietas de eliminación suelen tener éxito y la máxima respuesta histológica se observa en casi el 91% con dieta elemental y en el 72% con la eliminación dietética empírica. Las dietas de eliminación dirigida guiadas por pruebas alérgicas multimodales son comparables a la eliminación alimentaria empírica, lo que respalda que se prescinda de unas pruebas rigurosas. Los principales inconvenientes del tratamiento dietético son su coste, un acceso difícil y una menor calidad de vida. Todo ello influye en la adhesión al tratamiento y el resultado.

Los corticoides ingeridos de acción tópica (fluticasona sin espaciador, suspensión viscosa de budesonida) se han usado con éxito para los pacientes que rechazan, no se adhieren o tienen una mala respuesta a las dietas restrictivas. La remisión histológica se observa en el 65-77% de los niños y adultos tratados con fluticasona durante 3 meses. La recidiva histológica después de interrumpir la fluticasona es frecuente y subraya la necesidad de un tratamiento de mantenimiento, así como de un enfoque que sopesa de forma cuidadosa los riesgos de insuficiencia corticosuprarrenal, así como de desmineralización ósea y de infecciones fúngicas frente al riesgo de la evolución de la EEO de una enfermedad inflamatoria a una fibroestenótica causante de estenosis esofágicas. Se están estudiando varios tratamientos, como anticuerpos contra la interleucina-5 (mepolizumab, reslizumab). Los pacientes requieren endoscopias periódicas y una reevaluación histológica para monitorizar la respuesta al tratamiento del modo más fiable, en particular debido a una discordancia significativa entre los síntomas y la histología en la evolución de la enfermedad. Las guías clínicas expertas hacen hincapié en la necesidad de estudios a largo plazo para desarrollar un tratamiento sistemático y protocolos de seguimiento óptimos.

ESOFAGITIS INFECCIOSA

La esofagitis infecciosa es infrecuente y afecta, sobre todo, a los niños inmunodeprimidos. Los agentes etiológicos más comunes son los hongos, como *Candida albicans* y *Torulopsis glabrata*; agentes víricos, como el herpes simple, citomegalovirus, VIH y varicela zóster, y, rara vez, infecciones bacterianas, como la difteria y la tuberculosis, o parásitos. Los signos y síntomas típicos son la odinofagia, la disfagia y el dolor retroesternal o torácico, pero también puede haber fiebre, náuseas y vómitos. *Candida* es la causa principal de la esofagitis infecciosa tanto en niños inmunocompetentes como en inmunodeprimidos y se manifiesta con una infección orofaríngea concurrente en la mayoría de los pacientes inmunodeprimidos. En los pacientes asintomáticos, también puede ser un hallazgo casual, sobre todo en aquellos con EEO que reciben corticoides tópicos ingeridos. Las infecciones esofágicas de origen viral también se pueden manifestar como enfermedad febril aguda en los huéspedes inmunocompetentes. La esofagitis infecciosa, al igual que otras formas de inflamación esofágica, a veces progride hasta formar una estenosis esofágica. El diagnóstico de la esofagitis infecciosa se realiza por endoscopia, destacando las placas blancas en la candidiasis, las úlceras superficiales múltiples (*úlceras en volcán*) en las infecciones por virus del herpes simple y una única úlcera profunda en la infección por citomegalovirus. El estudio histopatológico confirma el diagnóstico con la detección de levaduras y seudohifas en *Candida*; la invasión tisular distingue la esofagitis de una mera colonización. Suele describirse la presencia de células gigantes multinucleadas con inclusiones intranucleares de Cowdry tipo A (eosinófilas) y tipo B (aspecto en vidrio esmerilado) en el VHS, mientras que las inclusiones tanto intranucleares como intracitoplasmáticas producen un aspecto *en ojo de búho* en el CMV. La adición de la reacción en cadena de la polimerasa, el cultivo tisular viral y la inmunocitoquímica aumentan la sensibilidad y la precisión diagnósticas. El tratamiento se realiza con fármacos antimicrobianos adecuados, tratamiento con azoles (sobre todo fluconazol para *Candida*), aciclovir oral para el VHS y valganciclovir oral para el CMV, o, de forma alternativa, ganciclovir intravenoso en la enfermedad grave por CMV.

Tabla 350.1

Fármacos frecuentemente asociados con esofagitis o lesión esofágica

ANTIBIÓTICOS	FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS
Clindamicina	Bleomicina
Doxiciclina	Citarabina
Penicilina	Dactinomicina
Rifampicina	Daunorubicina
Tetraciclina	5-fluorouracilo
ANTIVIRALES	AINE
Nelfinavir	Aspirina
Zalcitabina	Ibuprofeno
Zidovudina	Naproxeno
BIOSFONATOS	OTROS FÁRMACOS
Alendronato	Ácido ascórbico
Etidronato	Cloruro de potasio
Pamidronato	Lansoprazol
	Multivitamínicos
	Quinidina
	Sulfato ferroso
	Teofilina

De Katzka DA: Esophageal disorders caused by medications, trauma, and infection. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, ed 10, 2016, Box 46.1.



Fig. 350.4 A, Esofagograma baritado que muestra una ulceración esofágica secundaria a tetraciclina. La flecha señala un área de ulceraciones. B, Imagen endoscópica de una quemadura esofágica inducida por tetraciclina. (De Katzka DA: *Esophageal disorders caused by medications, trauma, and infection*. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, ed 10, 2016, Fig. 46.1.)

ESOFAGITIS «POR PÍLDORAS»

Esta lesión aguda se produce por contacto con un agente lesivo. Las «píldoras» que pueden provocar esofagitis son la tetraciclina, la doxiciclina, el cloruro de potasio, el sulfato ferroso, los antiinflamatorios no esteroideos, la cloxacilina y el alendronato (tabla 350.1). En la mayoría de los casos sucede cuando el medicamento se administra a la hora de acostarse y con una cantidad insuficiente de agua. Clínicamente se manifiesta como una incomodidad de aparición súbita que se acompaña de dolor retroesternal progresivo, odinofagia y disfagia; la endoscopia demuestra una lesión local que se localiza con frecuencia en una de las estenosis fisiológicas del esófago o en una estenosis patológica del esófago no sospechada (fig. 350.4). El tratamiento es de sostén; con frecuencia se administran sucralfato, antiácidos, anestésicos tópicos y dietas blandas o líquidas, si bien no está demostrada su utilidad. La píldora responsable puede volver a administrarse después de la resolución completa de los síntomas, si se considera necesaria, aunque haciendo hincapié en que se ingiera con un volumen adecuado de agua, por lo general de 120 ml.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 351**Perforación esofágica**

Seema Khan

La mayoría de las perforaciones esofágicas en los niños son iatrogénicas o bien se deben a traumatismos romos (accidentes de tráfico, heridas por armas de fuego o maltrato infantil). También se han relacionado con la perforación del esófago el masaje cardiaco, la maniobra de Heimlich, el sondaje nasogástrico, la laringoscopia o la intubación endotraqueal traumática, la aspiración de las secreciones de las vías respiratorias realizada de una manera excesivamente vigorosa tras el parto en la reanimación neonatal, la endoscopia alta difícil, la escleroterapia de las varices esofágicas, la compresión esofágica por un tubo endotraqueal con manguito y la dilatación como tratamiento de la acalasia y la estenosis. A los casos anteriores hay que añadir la rotura esofágica consecutiva a vómitos forzados en pacientes con anorexia o en casos de ingestión de cárnicos, la ingestión de cuerpos extraños, las impactaciones de alimentos, la esofagitis por píldoras o la esofagitis eosinofílica. También se sabe que la ingesta rápida de bebidas carbonatadas frías puede causar una perforación esofágica.

La rotura esofágica espontánea (**síndrome de Boerhaave**) es menos frecuente y se asocia con incrementos súbitos de la presión intraesofágica consecutiva a ciertas situaciones como el vómito, la tos o la prensa abdominal durante la defecación. También se ha descrito el síndrome de Boerhaave en niños y adultos con esofagitis eosinofílica en el contexto de episodios de emesis forzada por impactación de alimentos en el esófago. En los niños mayores y en los adultos el desgarro aparece en la pared izquierda del esófago distal porque en ese lugar la capa de músculo liso es más débil; en los recién nacidos la rotura espontánea aparece en el lado derecho (síndrome de Boerhaave neonatal).

Los síntomas de la perforación esofágica son dolor, sensibilidad dolorosa cervical, disfagia, crepitación subcutánea, fiebre y taquicardia; se ha observado que varios pacientes con perforaciones a nivel cervical han presentado polidipsia con agua fría al haber intentado aliviar así el dolor en la garganta. Las pruebas de imagen son importantes para un diagnóstico rápido y preciso. Las perforaciones que afectan al esófago torácico proximal tienden a manifestarse clínicamente por sintomatología que afecta al hemitórax izquierdo (neumotórax y derrames), mientras que los signos clínicos del desgarro del esófago distal suelen aparecer en el lado derecho. La radiografía simple (proyecciones posteroanterior y lateral) y la tomografía computarizada (TC) del cuello y el tórax se usan con frecuencia. La TC es más sensible y precisa para el diagnóstico. Los signos de perforación consisten en neumomediastino, ensanchamiento mediastínico, enfisema subcutáneo, neumotórax, hidrotórax, derrame pleural y colapso pulmonar. Si este estudio radiológico fuera normal habría que realizar un esofagograma utilizando un medio de contraste hidrosoluble, aunque podrían pasar inadvertidas más del 30% de las perforaciones esofágicas a nivel cervical. Por tanto, un esofagograma con contraste hidrosoluble negativo obliga a realizar un estudio baritado; la mayor densidad del bario puede demostrar mejor un pequeño defecto, aunque se corra un riesgo mayor de provocar una mediastinitis. La endoscopia también puede ser útil, pero tiene una tasa de falsos negativos del 30%.

El tratamiento se debe individualizar. Los pequeños desgarros en las perforaciones contenidas, con contaminación mínima del mediastino, en pacientes estables desde el punto de vista hemodinámico, se pueden tratar de manera conservadora con antibióticos de amplio espectro, dieta absoluta, drenaje gástrico y nutrición parenteral. Las técnicas endoscópicas se consideran menos invasivas y mórbidas. En la actualidad, se utilizan con más frecuencia y consisten en el uso de clips para defectos menores de 2 cm y la colocación de endoprótesis y suturas para los defectos mayores. Hoy en día, pocas veces se indica la exploración torácica y la reparación quirúrgica directa. La tasa de mortalidad oscila entre el 20% y el 28%, y el peor pronóstico se correlaciona con el retraso diagnóstico y terapéutico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 352**Varices esofágicas**

Seema Khan

Las varices esofágicas aparecen en adultos con hipertensión portal con gradientes de presión venosa hepática superiores a 10 mmHg. Si se superan los 12 mmHg se acompañan de riesgo de hemorragia (v. cap. 394). La descompresión espontánea de esta hipertensión a través de la circulación colateral portosistémica, vía vena coronaria y venas gástricas izquierdas, origina las varices esofágicas. La mayoría de ellas son *varices ascendentes*; las que aparecen en ausencia de hipertensión portal y con obstrucción de la vena cava superior se denominan *varices descendentes* y son menos frecuentes. Hay que tratar la causa subyacente que origina la alteración en la vena cava superior. La hemorragia de las varices esofágicas es la causa principal de morbilidad y mortalidad en la hipertensión portal. Clínicamente se manifiesta por la aparición de una hematemesis y meleña significativas; mientras que la mayoría de los pacientes presenta una hepatopatía, algunos niños con obstrucción de la vena porta extrahepática pueden haber permanecido previamente asintomáticos. Mientras no se demuestre lo contrario, cualquier niño que presente hematemesis y esplenomegalia padece de varices esofágicas sangrantes. Las causas principales de hipertensión portal pediátrica, atresia biliar y obstrucción de la vena porta extrahepática son muy distintas a las enfermedades que se observan en adultos. Por tanto, los niños tienden a tolerar la hemorragia por varices mejor, debido a una hepatopatía por lo general bien compensada. En los estudios, se ha descrito un riesgo de mortalidad menor del 1% tras la hemorragia inicial de las varices.

La endoscopia alta es la prueba de elección para el diagnóstico de las varices esofágicas, ya que permite realizar un diagnóstico definitivo y proporciona detalles que ayudan a evaluar el riesgo de hemorragia y permite aplicar medidas terapéuticas para cohibir la hemorragia aguda, ya sea mediante escleroterapia o ligadura. Un estudio sobre una serie extensa de niños con atresia biliar e hipertensión portal describió como factores predictivos de hemorragia el hallazgo endoscópico de varices de gran tamaño, marcas rojas y la presencia de varices gástricas. Entre los métodos no invasivos para evaluar las varices se encuentran los estudios de contraste con bario, la ecografía, la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la elastografía, pero no se recomiendan en la evaluación diagnóstica rutinaria por su precisión subóptima en comparación con la endoscopia.

La profilaxis primaria con el objetivo de evitar un primer episodio de hemorragia puede disminuir la incidencia de la hemorragia esofágica. Entre las distintas modalidades empleadas se encuentra los β -bloqueantes no selectivos (p. ej., propranolol o nadolol), la escleroterapia, la ligadura y la cirugía de derivación portosistémica. Un consenso de expertos reciente, basado en una revisión amplia de la evidencia disponible, ha propuesto que se debería ofrecer la cirugía de derivación MesoRex a los niños con OVP EH para la profilaxis tanto primaria como secundaria en el contexto apropiado. Debido a que se dispone de una evidencia insuficiente, no se puede recomendar lo mismo respecto a los tratamientos endoscópicos y los betabloqueantes no selectivos para la profilaxis primaria en pediatría. En cambio, los adultos tienen un riesgo menor de hemorragia primaria de las varices con su ligadura endoscópica cuando se compara con los controles no tratados, así como con los pacientes tratados con β -bloqueantes; tan solo se observa una disminución de la mortalidad cuando se compara con el grupo control (v. cap. 394). El tratamiento de la hemorragia aguda por varices debe incluir el control de la estabilidad hemodinámica a través de transfusiones sanguíneas, fármacos vasoactivos (p. ej., octreotida), pautas cortas de antibióticos y endoscopia para proceder a la ligadura o la escleroterapia según sea necesario. La derivación portosistémica intrahepática transjugular debe considerarse en los casos de hemorragia por varices resistentes al tratamiento médico y endoscópico. La profilaxis secundaria para reducir la recurrencia de la hemorragia se realiza con β -bloqueantes no selectivos y obliterated de las varices por medio de tratamientos seriados realizados mediante ligadura o escleroterapia. El único estudio pediátrico controlado aleatorizado ha observado que la ligadura es superior a la escleroterapia para reducir el riesgo de resangrado y complicaciones.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 353

Ingestiones

353.1 Cuerpos extraños en el esófago

Seema Khan

La mayoría (80%) de las ingestiones accidentales de cuerpos extraños se produce en niños, sobre todo de hasta 5 años. Los niños mayores y los adolescentes con retrasos del desarrollo, así como los que padecen enfermedades psiquiátricas, presentan un riesgo mayor. La presencia de un cuerpo extraño alojado en el esófago supone una urgencia y se asocia con una morbilidad y mortalidad elevadas debido a la posibilidad de que se produzca una perforación y una sepsis. Los cuerpos extraños que se ingieren más frecuentemente son las monedas, seguidas por piezas pequeñas de juguetes. Las impactaciones de alimentos son menos comunes en los niños que en los adultos y habitualmente se observan en niños en asociación con la esofagitis eosinofílica (*que se diagnostica en el 92% de los que tienen impactaciones de alimentos y disfagia*), la reparación de una atresia esofágica y la fundoplicatura de Nissen. La mayoría de los cuerpos extraños en el esófago se alojan a nivel del cricofaríngeo (esfínter esofágico superior), cayado aórtico o justo por encima del diafragma, a la altura de la unión gástroesofágica (esfínter esofágico inferior).

Al menos el 30% de los niños con cuerpos extraños en el esófago pueden presentarse totalmente asintomáticos, por lo que la historia clínica en relación con la ingestión de cuerpos extraños ha de ser cuidadosa y detenida. Clínicamente puede aparecer una crisis inicial de asfixia, náuseas y tos, seguida de hipersalivación, disfagia, rechazo de los alimentos, emesis o dolor en la zona del cuello, la faringe o la escotadura esternal. Los síntomas respiratorios, como estridor, sibilancias, cianosis o disnea, pueden aparecer si el cuerpo extraño afecta a la laringe o a la pared posterior membranosa de la tráquea. La hinchazón cervical, el eritema o la crepitación subcutánea indican que la perforación tuvo lugar a la altura de la orofaringe o el esófago proximal.

El diagnóstico de un niño con antecedentes de ingestión de cuerpo extraño se inicia realizando radiografías frontales de tórax, cuello y abdomen, junto con proyecciones laterales de tórax y cuello. La superficie plana de una moneda se puede identificar en la proyección frontal, mientras que el canto se ve en la proyección lateral (fig. 353.1). Lo contrario se aplica si la moneda se encuentra en la tráquea: la superficie plana se verá en la proyección lateral y el canto en la proyección frontal. Las pilas de botón en

forma de disco pueden parecer monedas y es posible diferenciarlas por el doble halo y el escalón en las proyecciones frontal y lateral, respectivamente (fig. 353.2). El uso de estas pilas cada vez es más habitual, lo que ha provocado un aumento drástico de las ingestiones accidentales y un incremento marcado de la morbimortalidad. Se cree que esto último se debe a un aumento del diámetro y del cambio a pilas de litio. Se considera que los niños menores de 5 años con ingestión de pilas ≥ 20 mm tienen el máximo riesgo de eventos catastróficos, como necrosis, fistula traqueoesofágica, perforación, estenosis, parálisis de cuerdas vocales, mediastinitis y fistula aortoenterica (fig. 353.3). Algunos materiales, como el plástico, la madera, el cristal, el aluminio y los huesos, pueden ser radiotransparentes, por lo que se precisa un estudio endoscópico urgente si un paciente presenta los síntomas y no se aprecia el objeto en las radiografías simples. La tomografía computarizada (TC) con reconstrucción tridimensional puede aumentar la sensibilidad en el diagnóstico de un cuerpo extraño mediante técnicas de imagen. Aunque los estudios con contraste baritado pueden ser útiles en los pacientes asintomáticos con radiografías simples negativas, se desaconseja su realización debido a la posibilidad de aspiración y a que puede dificultar la visualización y extracción del objeto.

En el tratamiento de un niño con un cuerpo extraño esofágico es importante valorar el riesgo de compromiso de las vías respiratorias y obtener una TC torácica y remitir a un servicio quirúrgico cuando se sospeche una perforación de la vía respiratoria. El tratamiento de estos cuerpos extraños



Fig. 353.2 Pila de botón impactada en el esófago. Obsérvese el doble anillo. (De Wyllie R, Hyams JS, editors: Pediatric gastrointestinal and liver disease, ed 3, Philadelphia, 2006, Saunders.)

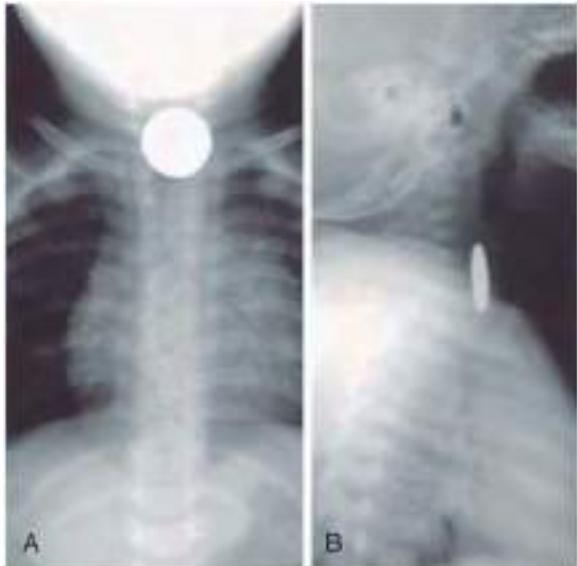


Fig. 353.1 Radiografías de una moneda en el esófago. Cuando los cuerpos extraños se alojan en el esófago, la superficie plana del objeto se ve en la proyección frontal (**A**) y el borde se ve en la proyección lateral (**B**). Lo contrario es válido para los objetos alojados en la tráquea. (Por cortesía de Beverley Newman, MD.)

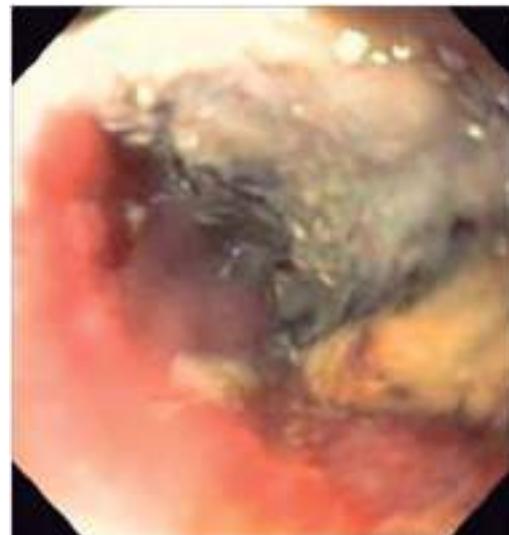
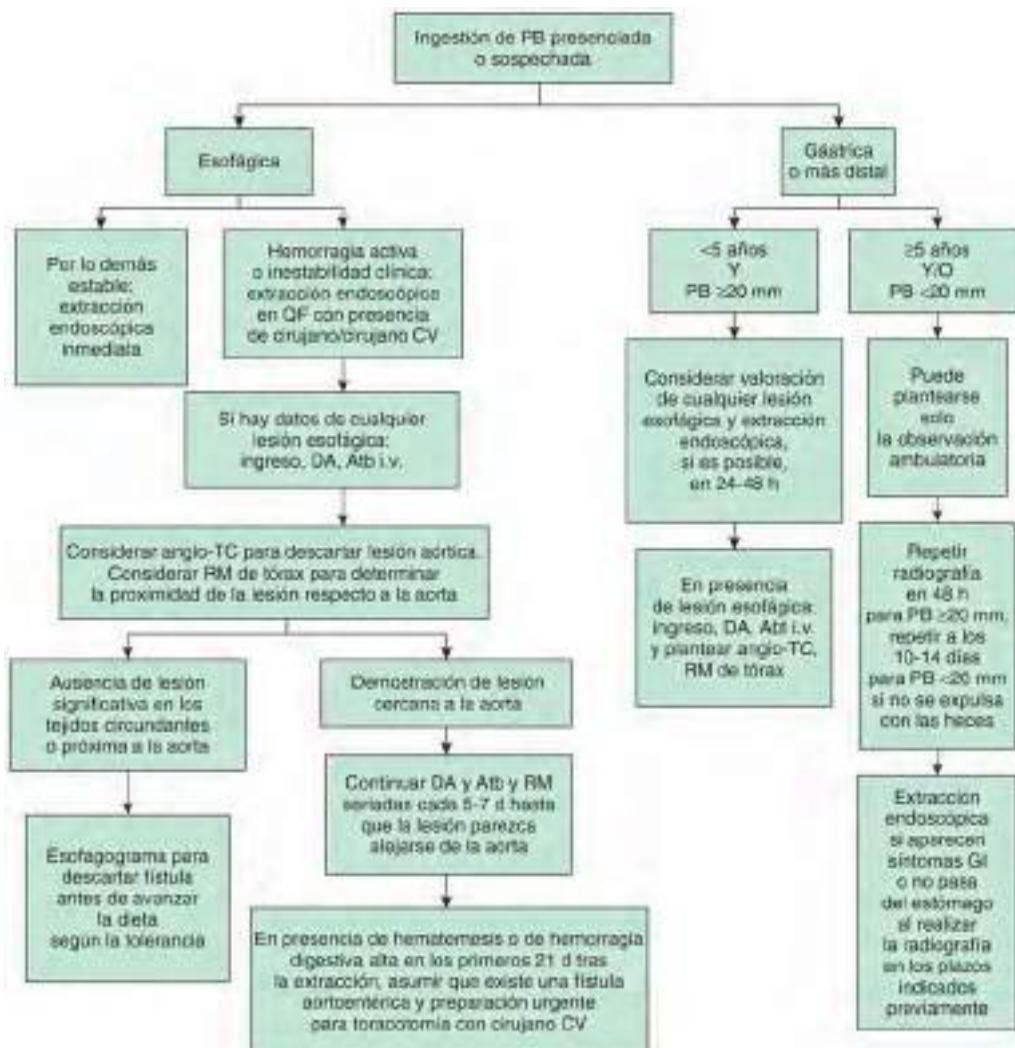


Fig. 353.3 Lesión esofágica grave en la localización de la extracción de una pila de botón (PB), con necrosis y escara. (De Leinwand K, Brumbaugh DE, Kramer RE: Button battery ingestion in children—a paradigm for management of severe pediatric foreign body ingestions, Gastrointest Endoscopy Clin N Am 26:99–118, 2016, Fig. 1.)



generalmente precisa la visualización endoscópica de estos y de la mucosa subyacente antes de su extracción; empleando instrumental accesorio diseñado adecuadamente para la extracción de cuerpos extraños a través del endoscopio y con un tubo endotracheal para proteger la vía respiratoria. Se precisa una extracción urgente (en las primeras 12 h tras la presentación) de los objetos punzantes, imanes múltiples o un único imán con un objeto metálico, o de cuerpos extraños asociados con síntomas respiratorios. En particular, las pilas de botón han de extraerse de urgencia (en las primeras 2 h tras la presentación, con independencia del momento de la última ingesta oral del paciente), ya que en 1 hora pueden provocar lesión de la mucosa y, si el tiempo de contacto con el esófago se alarga hasta 4 horas, pueden verse afectadas todas las capas de este (v. fig. 353.3 y 353.4). Los objetos romos asintomáticos y las monedas alojadas en el esófago pueden ser sometidos a observación durante 24 horas, a la espera de su paso al estómago. Si no existen problemas de manejo de las secreciones, las impactaciones de carne pueden ser sometidas a observación durante 24 horas. En los pacientes que han sido sometidos previamente a cirugía esofágica puede ser útil la administración de glucagón (0,05 mg/kg intravenoso [i.v.]) ya que disminuye la presión del esfínter esofágico inferior y facilita el paso del bolo alimenticio a través del esófago distal. No se aconseja el uso de agentes que ablanden la carne o formen gas ya que pueden provocar perforación. Una técnica alternativa para extraer monedas alojadas en el esófago durante menos de 24 horas, y que solamente ha de ser realizada por personal experimentado en radiología, consiste en colocar una sonda de Foley distalmente a la moneda bajo control radiológico e inflar posteriormente el balón y traccionar hacia arriba del catéter y de la moneda mientras el paciente permanece colocado

en decúbito prono oblicuo. Hay que ser cautos con el uso de esta técnica por la posible falta de visualización directa de la mucosa y, cuando no se usa intubación traqueal, por la ausencia de protección de la vía respiratoria. En algunos casos pediátricos no complicados se ha sugerido empujar las monedas esofágicas con una bujía hacia el estómago, lo que puede ser una técnica eficaz, segura y económica cuando no se dispone de endoscopia de forma sistemática.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

353.2 Ingestión de cáusticos

Seema Khan

La ingestión de sustancias cáusticas es un problema de salud pública en todo el mundo, causante de una carga importante para los recursos sanitarios. Según una base de datos de pacientes pediátricos hospitalizados en EE.UU. y datos de alta en 2009, el número estimado de ingestión de cáusticos fue de 807 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 731-882), lo que supuso unos gastos hospitalarios totales de 22.900.000 dólares. Las secuelas médicas de la ingestión de cáusticos son esofagitis, necrosis, perforación y estenosis (v. cap. 77). En la mayoría de los casos (70%) se trata de una ingestión accidental de sustancias líquidas alcalinas que producen una necrosis y una licuefacción

Tabla 353.1 Materiales cáusticos ingeribles del entorno doméstico

CATEGORÍA	SUSTANCIAS MÁS LESIVAS	OTRAS SUSTANCIAS
Desatascadores alcalinos, limpiadores de tuberías de ordeñadoras mecánicas	Hidróxido sódico o potásico	Amoniaco Hipoclorito sódico Partículas de aluminio
Desatascadores ácidos	Ácido clorhídrico Ácido sulfúrico	
Limpiadores de WC	Ácido clorhídrico Ácido sulfúrico Ácido fosfórico Otros ácidos	Cloruro amónico Hipoclorito sódico
Limpiadores de hornos y parrillas	Hidróxido sódico Perborato (bórax)	
Limpiadores de dentaduras protésicas	Persulfato (azufre) Hipoclorito (lejía)	
Detergentes de lavaplatos	Hidróxido sódico Hipoclorito sódico Bicarbonato sódico	
• Líquido • En polvo • En pastilla		
Lejía	Hipoclorito sódico	Sal de amoniaco
Sustancias químicas de piscinas	Ácidos, álcalis, cloro	
Ácido de baterías (líquido)	Ácido sulfúrico	
Pilas de botón	Corriente eléctrica	Sales de zinc o de otros metales
Limpiadores de óxido	Ácido fluorhídrico, fosfórico, oxálico y otros	
Desincrustantes de cal domésticos	Ácido fosfórico Ácido hidroxiacético Ácido clorhídrico	
Limpiadores de barbacoa	Hidróxidos sódico y potásico	
Surfactante glifosato ácido	Herbicida glifosato	Surfactantes
Alisador de cabello	Hidróxido sódico	
Herbicida	Diclorofenoxiacetato, fosfato de amonio, ácido propiónico	

Fuente: National Library of Medicine: *Health and safety information on household products* (página web). <http://householdproducts.nlm.nih.gov/>
 De Wylie R, Hyams JS, Kay M, editors: *Pediatric gastrointestinal and liver disease*, ed 4, Philadelphia, 2011, WB Saunders, Table 19.1, p. 198.

Tabla 353.2 Clasificación de las causticaciones

GRADO	ASPECTO VISIBLE	SIGNIFICADO CLÍNICO
Grado 0	Antecedentes de ingestión pero sin síntomas ni daños visibles	Capaz de ingerir fluidos inmediatamente
Grado 1	Edema, pérdida del patrón vascular normal, hiperemia, ausencia de lesión transmucosa	Disfagia temporal, capaz de tragar en 0-2 días, ausencia de secuelas a largo plazo
Grado 2a	Lesión transmucosa friable, hemorragia, ampollas, exudados, ulceración superficial diseminada	Reacción cicatricial, ausencia de lesión circunferencial (sin estenosis), ausencia de secuelas a largo plazo
Grado 2b	Grado 2a más ulceración localizada y/o circunferencial	Riesgo bajo de perforación, cicatrización que puede resultar en estenosis tardía
Grado 3a	Ulceración profunda diseminada con necrosis tisular	Riesgo de perforación, riesgo elevado de estenosis tardía
Grado 3b	Tejido necrótico extenso	Riesgo elevado de perforación y muerte, riesgo elevado de estenosis

De Wylie R, Hyams JS, Kay M, editors: *Pediatric gastrointestinal and liver disease*, ed 4, Philadelphia, 2011, WB Saunders, Table 19.2, p. 199.

profunda y grave. Las sustancias para desatascar las tuberías son de uso frecuente e insípidas, por lo que su ingestión es más habitual (**tabla 353.1**), mientras que los **agentes ácidos** (20% de los casos) son amargos, por lo que se ingieren menos; estos producen necrosis por coagulación y una escara protectora algo gruesa, pueden producir gastritis grave y, en el caso de los ácidos volátiles, pueden provocar síntomas respiratorios. La mitad de los casos de ingestiones de cáusticos corresponden a niños menores de 5 años, y los varones se ven afectados con mucha mayor frecuencia.

La ingestión de cáusticos produce signos y síntomas como vómitos, babeo, rechazo a la bebida, quemaduras en la boca, disfagia, disnea, dolor abdominal, hematemesis y estridor. El 20% de los pacientes desarrolla estenosis

esofágica. La ausencia de lesiones orofaríngeas no excluye la posibilidad de una afectación esofagogastrica significativa, lo que puede causar una perforación o una estenosis. La ausencia de síntomas normalmente implica que no hay lesiones o que estas son mínimas. Por el contrario, la presencia de hematemesis, dificultad respiratoria o la aparición de, por lo menos, tres síntomas hacen sospechar la presencia de lesiones graves. En todos los niños sintomáticos se considera que la técnica diagnóstica más eficaz es la endoscopia alta, que permite identificar con rapidez la lesión tisular.

Se aconseja la dilución con agua o leche en la fase aguda; sin embargo, se contraindican la neutralización, el vómito inducido y el lavado gástrico. El tratamiento depende de la gravedad y extensión de la lesión (**tabla 353.2**,

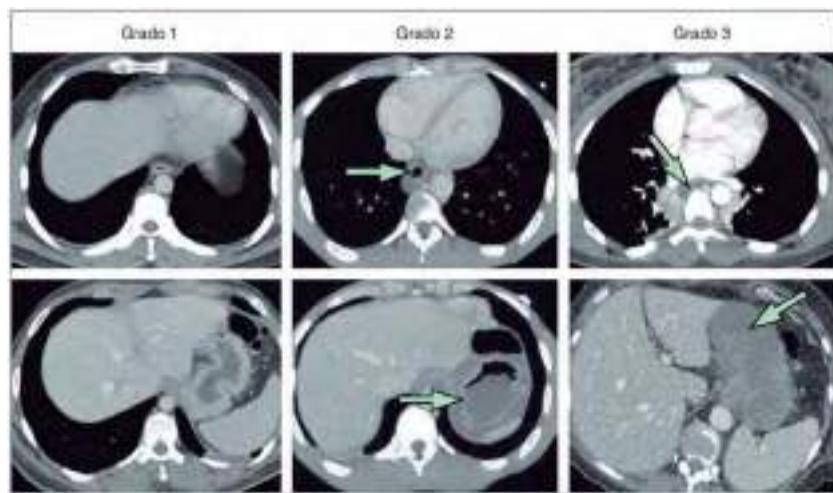


Fig. 353.5 Clasificación mediante tomografía computarizada (TC) de las lesiones corrosivas del esófago y el estómago. Grado 1, aspecto normal; grado 2, edema de la pared y de los tejidos blandos, aumento del realce de la pared (flecha); grado 3, necrosis transmural con ausencia de realce de la pared (flecha). (De Chirica M, Bonavina L, Kelly MD, et al: Caustic ingestion, Lancet 389:2041–2050, 2017, Fig. 1.)

fig. 353.5). El riesgo de estenosis aumenta en las úlceras circunferenciales, placas blancas y desprendimiento de la mucosa. Se ha descrito que se produce en el 70-100% de la esofagitis cáustica de grados IIB y III. Pueden requerir tratamiento con dilatación y, en algunos casos graves, se precisa resección quirúrgica e interposición de un fragmento de intestino delgado o de colon. Las endoprótesis de silicona (autoexpandibles) colocadas por vía endoscópica tras un procedimiento de dilatación pueden ser una alternativa conservadora en el tratamiento de las estenosis. Muy rara vez se ha observado el desarrollo de un carcinoma esofágico en etapas posteriores sobre la zona afectada. El papel de los corticoides es controvertido; no se recomiendan en las quemaduras de 1.^{er} grado, pero pueden reducir el riesgo de estenosis en la esofagitis cáustica más avanzada. En muchos centros también se usan inhibidores de la bomba de protones y antibióticos en el tratamiento inicial de la esofagitis cáustica basándose en que la reducción de la sobreinfección en el lecho tisular necrótico disminuirá el riesgo de formación de estenosis. Los estudios que han evaluado el papel de los antibióticos en la esofagitis cáustica no han descrito un beneficio clínico significativo, incluso en caso de esofagitis de grado 2 o mayor.

La ingestión de cáusticos puede asociarse a un aumento de carcinoma esofágico (no gástrico).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Sección 4

Estómago e intestinos

Capítulo 354

Desarrollo normal, estructura y función del estómago y los intestinos

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

DESARROLLO

El intestino primitivo se puede identificar desde la 4.^a semana de gestación y está compuesto por los intestinos anterior, medio y posterior. El **intestino anterior** da origen al tracto gastrointestinal superior, que consta del esófago, el estómago y el duodeno hasta el lugar de la inserción del colédoco. El **intestino medio** da origen al resto del intestino delgado y al intestino grueso hasta la mitad del colon transverso. El **intestino posterior** forma el resto

del colon y la porción superior del conducto anal. El crecimiento rápido del intestino medio hace que sobresalga fuera de la cavidad abdominal a través del anillo umbilical durante el desarrollo fetal, para después regresar a la cavidad peritoneal y rotar en sentido inverso a las agujas del reloj hasta que el ciego se coloca en el hipocondrio derecho. El proceso se suele completar en la 8.^a semana de gestación.

El hígado procede del divertículo hepático que evoluciona hacia las células parenquimatosas, los conductos biliares, las estructuras vasculares y las células hematopoyéticas y de Kupffer. Los conductos biliares extrahepáticos y la vesícula biliar se desarrollan primero como cordones sólidos que se canalizan en el 3.^{er} mes de gestación. Las yemas pancreáticas dorsal y ventral nacen a partir del intestino anterior a la 4.^a semana de gestación y se fusionan en la 6.^a semana. La capacidad secretora exocrina está presente desde el 5.^o mes.

Las secuencias genómicas reguladoras *cis* gobiernan la expresión génica durante el desarrollo. Los módulos de las secuencias *cis* están ligados y permiten una cascada de regulación génica que controla el desarrollo funcional. Determinados factores extrínsecos tienen la capacidad de influir sobre la expresión génica. En el intestino, diversos factores de crecimiento, entre los que se incluyen el factor de crecimiento β , el factor de crecimiento similar a la insulina y los factores de crecimiento hallados en el calostro humano (factor de crecimiento humano y de crecimiento epidérmico), influyen sobre la expresión génica.

La propulsión del alimento por el tubo digestivo se basa en la acción coordinada de los músculos de la pared intestinal. Las contracciones están reguladas por el sistema nervioso entérico bajo la influencia de una serie de péptidos y hormonas. El sistema nervioso entérico deriva de las células de la cresta neural, cuya migración se produce en dirección craneocaudal y se completa en la semana 24 de gestación. La interrupción de la migración produce la **enfermedad de Hirschsprung**. Los patrones motores del intestino del recién nacido difieren de los del adulto. La motilidad normal del trato gastrointestinal superior en ayunas se caracteriza por un patrón trifásico denominado complejo motor migratorio. Los complejos motores migratorios son menos frecuentes en los recién nacidos y tienen una actividad fásica no migratoria predominante. Esto da lugar a una propulsión ineficaz, sobre todo en los lactantes prematuros. La motilidad durante la alimentación consiste en una serie de contracciones en anillo que se propagan en dirección caudal a distancias variables.

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN

La pared del estómago, el intestino delgado y el colon consta de cuatro capas: mucosa, submucosa, muscular y serosa. El 85% de la mucosa gástrica está tapizada por glándulas oxínticas, que contienen células secretoras de ácido clorhídrico, pepsinógeno y factor intrínseco, y de células mucosas y endocrinas que segregan péptidos con efectos paracrinos y endocrinos. El pepsinógeno es un precursor de la enzima proteolítica pepsina y el factor intrínseco es necesario para la absorción de la vitamina B₁₂. Las glándulas pilóricas se localizan en el antrum y contienen células que segregan gastrina. La producción de ácido y los niveles de gastrina están inversamente relacionados entre sí, excepto en los estados de secreción patológicos. La secreción ácida es baja en el momento del nacimiento, aunque aumenta de forma espectacular en 24 horas y, junto con la de pepsina, alcanza un máximo durante los 10 primeros días y disminuye a partir de los 10-30 días tras el nacimiento. La

secreción del factor intrínseco aumenta despacio durante las 2 primeras semanas de vida.

El intestino delgado tiene una longitud de unos 270 cm al nacimiento en un recién nacido a término y crece hasta la longitud del adulto, entre 450 y 550 cm, a los 4 años de edad. La mucosa del intestino delgado está compuesta por vellosidades que son proyecciones digitiformes de la mucosa hacia la luz intestinal, que aumentan significativamente el área de absorción. La superficie mucosa se expande aún más mediante un borde ciliado que contiene enzimas digestivas y mecanismos de transporte para los monosacáridos, los aminoácidos, los dipéptidos y tripéptidos y las grasas. Las células de las vellosidades se originan en criptas adyacentes y se vuelven funcionales a medida que migran desde la cripta hacia la vellosidad. La mucosa del intestino delgado se renueva por completo cada 4-5 días, lo que proporciona un mecanismo rápido de reparación tras dañarse; sin embargo, en los lactantes pequeños o en los niños desnutridos este proceso puede estar retrasado. Las células de las criptas también segregan líquido y electrólitos. Las vellosidades están presentes desde la 8.^a semana de gestación en el duodeno y desde la semana 11 en el ileón.

La actividad disacaridasa se puede medir en la semana 12, pero la actividad lactasa no alcanza niveles máximos hasta la semana 36. Por lo general, incluso los lactantes prematuros toleran fórmulas con lactosa, debido a la recuperación de carbohidratos por las bacterias colónicas. En las poblaciones africanas y asiáticas, los niveles de lactasa pueden empezar a declinar a los 4 años de edad, lo que da lugar a intolerancia a la leche de mamíferos. Los mecanismos que permiten la digestión y absorción de proteínas funcionan desde la semana 20 de gestación, incluidas las enzimas pancreáticas y los mecanismos mucosos para el transporte de aminoácidos, dipéptidos y tripéptidos.

Los carbohidratos, las proteínas y las grasas se absorben normalmente en la mitad superior del intestino delgado; los segmentos distales representan una reserva amplia de la capacidad absorbiva. La mayor parte del sodio, el potasio, el cloruro y el agua se absorbe en el intestino delgado. Las sales biliares y la vitamina B₁₂ lo hacen selectivamente en el ileon distal, y el hierro en el duodeno y en el yeyuno proximal. La digestión intraluminal depende del páncreas exocrino. La secretina y la colecistocinina estimulan la síntesis y la secreción de bicarbonato y enzimas digestivas liberadas a través de la mucosa intestinal superior en respuesta a varios estímulos intraluminales, entre los que se incluyen los componentes de la dieta.

La digestión de carbohidratos suele ser un proceso eficiente que se completa en el duodeno distal. La amilasa pancreática escinde el almidón para producir glucosa, oligosacáridos y disacáridos. Los polímeros residuales de glucosa se rompen en la mucosa mediante la glucoamilasa. La lactosa se metaboliza por la lactasa en el borde en cepillo, y forma glucosa y galactosa, mientras que la sacarosa se degrada por la acción de la sacarasa-isomaltasa hasta fructosa y glucosa. El principal transporte intracelular de la galactosa y la glucosa es un proceso dependiente de energía y sodio, mientras que la fructosa se transporta por difusión facilitada.

Las proteínas son hidrolizadas por las enzimas pancreáticas, entre las que se incluyen la tripsina, la quimotripsina, la elastasa y las carboxipeptidasas, lo que da lugar a aminoácidos individuales y oligopeptidos. Las enzimas pancreáticas se segregan como proenzimas, que se activan al liberarse la enterocinasa (una enzima de la mucosa). La degradación de los oligopeptidos prosigue en el borde en cepillo mediante las peptidasas hasta dipéptidos, tripéptidos y aminoácidos. Las proteínas pueden entrar dentro de la célula mediante transportadores no competitivos independientes que pueden transportar los aminoácidos individuales o los dipéptidos y tripéptidos de forma similar a como se realiza en el túbulo renal. El intestino humano es capaz de absorber proteínas antígenicas intactas durante las primeras escasas semanas de vida debido a la existencia de uniones *no herméticas* entre los enterocitos. La entrada de posibles antígenos proteicos a través de la barrera mucosa puede desempeñar un papel en el desarrollo ulterior de síntomas inducidos por alimentos o microorganismos.

La absorción de grasa ocurre en dos fases. Los triglicéridos de la dieta se degradan en monoglicéridos y ácidos grasos libres por acción de la lipasa y la colipasa pancreática. A continuación, los ácidos grasos libres emulsionados por los ácidos biliares forman micelas con los fosfolípidos y otras sustancias liposolubles y se transportan a la membrana celular, donde se absorben. Las grasas se reesterifican en el enterocito y forman quilomicrones, que se transportan a través de los linfáticos intestinales hasta el conducto torácico. Las grasas de cadena media se absorben de forma más eficiente y pueden entrar directamente en la célula. Después, son transportadas al hígado a través del sistema portal. La absorción de grasa puede verse afectada en cualquier estadio del proceso de digestión y absorción. En la fibrosis quística, existe una disminución de enzimas pancreáticas; la enfermedad hepática colestásica conlleva una menor producción de sales biliares y de formación de micelas; la enfermedad celíaca afecta al área de la superficie mucosa; la

formación anormal de quilomicrones ocurre en la abetalipoproteinemia, y la linfangiectasia intestinal afecta al transporte de quilomicrones.

La absorción de grasa es menos eficiente en recién nacidos en comparación con los adultos. Los lactantes prematuros pueden perder hasta un 20% de sus calorías grasas en comparación con ≤6%, o menos, en el adulto. Los factores contribuyentes son una síntesis disminuida de ácidos biliares y de lipasa pancreática y la menor eficiencia de la absorción ileal. La digestión de grasa en recién nacidos está facilitada por las lipasas lingual y gástrica. La lipasa de la leche humana, estimulada por las sales biliares, aumenta la acción de la lipasa pancreática. Por lo general, a los lactantes con malabsorción de grasa se les prescriben fórmulas con un mayor porcentaje de triglicéridos de cadena media, que se absorben independientemente de las sales biliares.

El colon es un tubo saculado de 75-100 cm, formado por tres bandas de músculo longitudinal, denominadas *tenias del colon*, que lo atraviesan a lo largo y pliegan la mucosa formando hastrillas. Las hastrillas y las tenias aparecen hacia la semana 12 de gestación. La actividad motora colónica más frecuente es la segmentación rítmica no propulsora que actúa para mezclar el quimo y exponer el contenido a la mucosa colónica. Por lo general, el movimiento en masa dentro del colon se produce después de una comida. El colon extrae agua y electrólitos adicionales del contenido luminal para solidificar las heces parcial o completamente. También actúa recuperando los subproductos de la degradación bacteriana de carbohidratos. Las heces se almacenan en el recto hasta que su distensión desencadena el reflejo de la defecación que, una vez asistido por la relajación voluntaria del esfínter externo, permite la evacuación.

Capítulo 355

Estenosis pilórica y otras anomalías congénitas del estómago

355.1 Estenosis hipertrófica del píloro

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

La estenosis hipertrófica del píloro ocurre en aproximadamente 1-3/1.000 lactantes en Estados Unidos. Es más común en personas de raza blanca con ascendencia del norte de Europa, menos habitual en personas de raza negra e infrecuente en asiáticos. Afecta unas 4-6 veces más a los niños que a las niñas (en especial a los primogénitos). El descendiente de una madre, y en menor medida de un padre, que hayan sufrido estenosis del píloro, tiene mayor riesgo de padecer este trastorno, que se desarrolla en aproximadamente el 20% de los descendientes masculinos y en el 10% de los femeninos de una madre que haya sufrido estenosis pilórica. Su incidencia es mayor en lactantes con los grupos sanguíneos B y O. La estenosis pilórica se puede relacionar con otros defectos congénitos, entre los que se incluyen la fistula traqueoesofágica y la hipoplasia o agenesia de frenillo del labio inferior.

ETIOLOGÍA

Se desconoce la causa de la estenosis pilórica, aunque se han implicado muchos factores. Por lo general, no está presente al nacimiento y es más concordante en gemelos monocigóticos que dicigóticos. Es muy infrecuente en los mortinatos y es probable que se desarrolle después del nacimiento. La estenosis pilórica se ha relacionado con la gastroenteritis eosinifilar, el síndrome de Apert, el síndrome de Zellweger, la trisomía 18, el síndrome de Smith-Lemli-Opitz y el síndrome de Cornelia de Lange. Se ha observado una asociación variable entre el uso de eritromicina en los recién nacidos de alto riesgo cuando el fármaco se administra en las primeras 1-2 semanas de vida. También se han descrito casos de mayor incidencia de estenosis pilórica, sobre todo en lactantes de sexo femenino de madres tratadas con antibióticos macrólidos durante el embarazo y la lactancia. Se han implicado una inervación muscular anómala, unas concentraciones séricas elevadas de prostaglandinas y hipergastrinemia en el lactante. Se han observado unas menores concentraciones de óxido nítrico

sintasa neuronal (nNOS) con expresión alterada de la región reguladora del exón 1c de la nNOS, que influye en la expresión del gen nNOS. Una menor concentración de óxido nítrico puede contribuir a la patogenia de la estenosis pilórica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El vómito no bilioso es el síntoma inicial de la estenosis pilórica. Inicialmente, el vómito puede ser proyectivo (en escopetazo) o no, pero suele ser progresivo y ocurre justo después de la toma. La emesis puede producirse después de cada toma o puede ser intermitente. Por lo general, los vómitos comienzan después de la 3.^a semana de edad, aunque los síntomas pueden desarrollarse ya en la 1.^a semana de vida o hasta en el 5.^º mes. Alrededor del 20% de los pacientes presentan emesis intermitente desde el nacimiento que después progresan al cuadro clínico clásico. Tras el vómito, el lactante está hambriento y quiere alimentarse de nuevo. A medida que siguen los vómitos, la pérdida progresiva de líquido, de iones hidrógeno y de cloruro conduce a alcalosis metabólica hipoclorémica. El conocimiento de la estenosis pilórica ha permitido una identificación más precoz de los pacientes, lo que ha disminuido el número de casos de desnutrición crónica y deshidratación grave, además de permitir en ocasiones la detección de una hipertrofia subclínica de resolución espontánea.

La hiperbilirrubinemia es la asociación clínica más frecuente de la estenosis pilórica, lo que se denomina *síndrome icteropilórico*. La hiperbilirrubinemia no conjugada es más habitual que la conjugada y suele resolverse con cirugía de la estenosis pilórica. Se puede asociar en alrededor del 5% de los lactantes afectados a un menor nivel de glucuronil transferasa. Las mutaciones del gen de la bilirrubina uridina difosfato glucuroni-sil transferasa (*UGT1A1*) también se han implicado en el cuadro. Si el paciente presenta hiperbilirrubinemia conjugada, se deben estudiar otras etiologías. Se han descrito otros diagnósticos clínicos concurrentes, como la gastroenteritis eosinofílica, la hernia de hiato, la úlcera péptica, el síndrome nefrótico congénito, la cardiopatía congénita y el hipotiroidismo congénito.

Tradicionalmente, el diagnóstico se ha establecido al palpar la masa pilórica. Esta masa es firme, desplazable, con una longitud de unos 2 cm, en forma de aceituna, dura, se palpa mejor desde el lado izquierdo y se localiza por encima y a la derecha del ombligo en la zona mesoepigástrica bajo el reborde hepático. La oliva se palpa mejor después de un episodio de vómitos. Tras una toma, puede visualizarse una onda peristáltica gástrica que progresa a través del abdomen (fig. 355.1).

Hay dos pruebas de imagen que suelen utilizarse para establecer el diagnóstico. La ecografía confirma el diagnóstico en la mayoría de los casos. Entre los criterios diagnósticos se incluyen un grosor del piloro de 3-4 mm, una longitud pilórica global de 15-19 mm y un diámetro pilórico de 10-14 mm (fig. 355.2). La ecografía tiene una sensibilidad de alrededor del 95%. Cuando se efectúan estudios con contraste, se demuestra la existencia de un conducto pilórico elongado (signo del cordón), una protuberancia del músculo pilórico hacia el antrum (signo del hombro) y la presencia de estrías

paralelas de bario en el conducto estrechado, lo que produce el «signo del trago doble» (fig. 355.3).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En ocasiones, en los lactantes pequeños y emaciados sin estenosis pilórica pueden visualizarse ondas gástricas. De forma infrecuente, el reflujo gastroesofágico, con o sin hernia de hiato, puede confundirse con la estenosis pilórica, de la que puede diferenciarse mediante estudios radiográficos. La insuficiencia suprarrenal del síndrome genitosuprarrenal puede parecerse a una estenosis del piloro, pero puede distinguirse por la ausencia de acidosis metabólica y las concentraciones elevadas de potasio sérico y de sodio urinario que ocurren en dicha insuficiencia suprarrenal (v. cap. 594). Las alteraciones metabólicas congénitas pueden producir emesis recidivante con alcalosis (ciclo de la urea), acidosis (acidemia orgánica) y letargo, coma o crisis comiciales. El vómito con diarrea sugiere gastroenteritis, pero los pacientes con estenosis pilórica a veces presentan diarrea. Pocas veces una membrana o una duplicación pilórica dan lugar a un vómito proyectivo, un peristaltismo visible y, en el caso de la duplicación, una masa palpable (tabla 355.1). La estenosis duodenal proximal a la ampolla de Vater produce signos clínicos de estenosis pilórica, pero puede diferenciarse por la presencia de una masa pilórica en la exploración física o en la ecografía.



Fig. 355.1 Onda peristáltica gástrica en un lactante con estenosis pilórica.

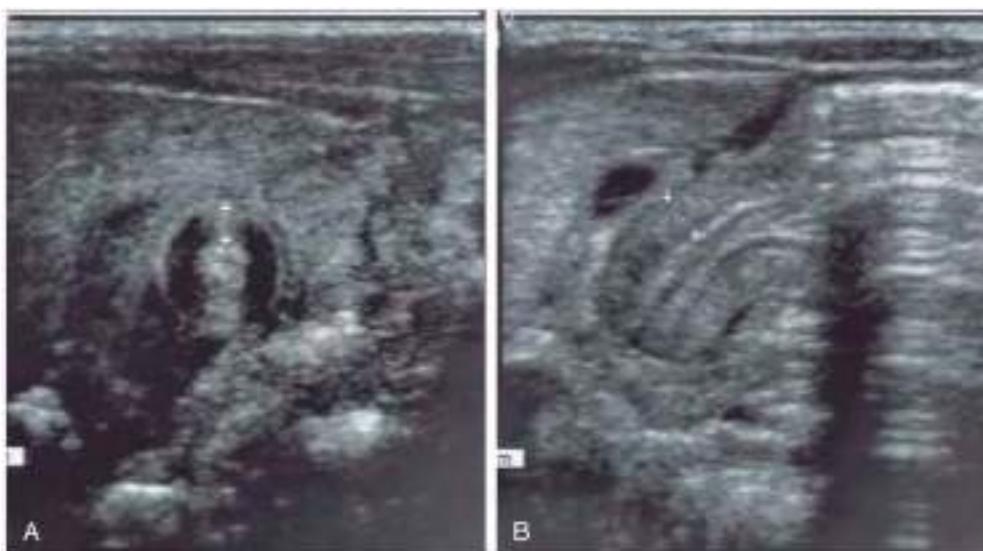


Fig. 355.2 **A**, Ecografía transversal que muestra un engrosamiento de la pared muscular pilórica >4 mm (distancia entre las cruces). **B**, Imagen horizontal donde se observa una longitud del conducto pilórico >14 mm (grosor de la pared entre las cruces) en un lactante con estenosis pilórica.

Tabla 355.1 Anomalías del estómago

ANOMALÍA	INCIDENCIA	EDAD DE PRESENTACIÓN	SÍNTOMAS Y SIGNOS	TRATAMIENTO
ESTÓMAGO				
Atresia gástrica, antral o pilórica	3/100.000, en combinación con membranas	Lactancia	Vómitos no biliosos	Gastroduodenostomía, gastroyeyunostomía
Membrana pilórica o antral	Como la previa	Cualquier edad	Fallo de medro, vómitos	Incisión o escisión, piloroplastia
Microgastria	Infrecuente	Lactancia	Vómitos, desnutrición	Alimentación con goteo continuo o bolsa reservorio yeyunal
Divertículo gástrico	Infrecuente	Cualquier edad	Generalmente asintomático	Generalmente innecesario
Duplicación gástrica	Infrecuente; varones:mujeres, 1:2	Cualquier edad	Masa abdominal, vómitos, hematemesis; peritonitis en caso de rotura	Escisión o gastrectomía parcial
Teratoma gástrico	Infrecuente	Cualquier edad	Masa abdominal superior	Resección
Vólvulo gástrico	Infrecuente	Cualquier edad	Vómitos, rechazo del alimento	Reducción del vólvulo, gastropexia anterior
Estenosis pilórica (forma hipertrófica del lactante y adulta)	Estados Unidos, 3/1.000 (rango, 1-8/1.000 en diversas regiones); varones:mujeres, 4:1	Lactancia	Vómitos no biliosos	Piloromiotomía
Ausencia congénita de píloro	Infrecuente	Infancia, edad adulta	Dispepsia, en casos sintomáticos	Generalmente innecesario

Modificada de Semrin MG, Russo MA: Anatomy, histology, and developmental anomalies of the stomach and duodenum. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, ed 10, Philadelphia, Saunders, 2015, Table 48.1.



Fig. 355.3 Bario en el estómago de un lactante con vómitos en escopetazo. La atenuación del conducto pilórico es típica de la estenosis pilórica hipertrófica congénita.

TRATAMIENTO

El tratamiento preoperatorio está dirigido a la corrección de las pérdidas hídrica, acidobásica y de electrólitos. La corrección de la alcalosis es esencial para prevenir la apnea postoperatoria, que puede asociarse con la anestesia. Se puede rehidratar satisfactoriamente a la mayoría de los lactantes en 24 horas. Los vómitos suelen desaparecer cuando el estómago está vacío, y solo a veces el lactante requiere aspiración nasogástrica.

El procedimiento quirúrgico de elección es la piloromiotomía. El procedimiento tradicional de Ramstedt se realiza mediante una incisión transversal corta en la piel. Consiste en seccionar en sentido longitudinal la masa pilórica subyacente, sin cortar la mucosa, y la incisión se cierra. La técnica laparoscópica es igualmente satisfactoria y en un estudio permitió acortar el tiempo hasta reanudar las tomas completas y el alta hospitalaria, así como una mayor satisfacción de los progenitores. El éxito de la laparoscopia depen-

de de la habilidad del cirujano. La mitad de los lactantes puede presentar vómitos postoperatorios, que se atribuyen al edema del píloro en el lugar de la incisión. En la mayoría de los lactantes la alimentación puede iniciarse en las 12-24 horas siguientes a la cirugía y progresar al mantenimiento de la alimentación oral después de 36-48 horas de la cirugía. La persistencia del vómito es sugestiva de una piloromiotomía incompleta, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico u otra causa de obstrucción. El tratamiento quirúrgico de la estenosis pilórica es curativo, con una mortalidad operatoria de 0-0,5%. La dilatación endoscópica con globo ha tenido éxito en lactantes con vómitos persistentes secundarios a una piloromiotomía incompleta.

El tratamiento conservador con alimentación nasoduodenal es aconsejable en pacientes que no son buenos candidatos quirúrgicos. El sulfato de atropina oral e intravenosa (relajante del músculo pilórico) también se ha descrito cuando no se dispone de experiencia quirúrgica, y en algunos estudios se han publicado resultados satisfactorios hasta en el 80% de los casos. En los protocolos conservadores se administra atropina intravenosa a una dosis de 0,01 mg/kg, 6 veces al día 5 minutos antes de cada toma. Durante la infusión de atropina debe monitorizarse continuamente la frecuencia cardíaca mediante electrocardiografía. Las tomas por vía oral se reinician con 10 ml de fórmula, 6 veces al día. El volumen va incrementándose día a día hasta que llegan a tolerar 150 ml/kg/día, a menos que aparezcan vómitos más de 2 veces al día. Cuando los lactantes son capaces de tolerar el volumen total sin vomitar más de 2 veces al día, se administra atropina por vía oral a una dosis de 0,02 mg/kg, 6 veces al día antes de cada toma. El tratamiento conservador tarda más tiempo en hacer efecto y puede que al principio no se toleren las tomas por vía oral, de modo que el estado nutricional del paciente puede agravarse y tener que recurrir a nutrición parenteral total. También se ha postulado que el tratamiento quirúrgico ahorra tiempo y es más coste-efectivo.

AGRADECIMIENTO

Anna K. Hunter, MD, colaboró en la versión previa de este capítulo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

355.2 Obstrucción congénita del infundíbulo de salida gástrico

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

La obstrucción de la salida gástrica por atresia pilórica y membranas antrales es poco frecuente y representa <1% de las atresias y diafragmas del tubo

digestivo (v. [tabla 355.1](#)). La causa del defecto se desconoce. La atresia pilórica se ha relacionado con la **epidermólisis ampollosa** y se suele manifestar en la lactancia temprana. La distribución por sexos es homogénea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Durante el primer día de vida, los lactantes con atresia pilórica presentan vómitos no biliosos, dificultades para la alimentación y distensión abdominal. En la mayoría de los casos hay **polihidramnios** y es frecuente el peso bajo al nacer. El aspirado gástrico al nacimiento es grande (>20 ml de líquido) y debe ser retirado para impedir que se produzca aspiración. La rotura del estómago puede ocurrir ya a las 12 primeras horas de vida. Los lactantes con membrana antral pueden presentar síntomas menos llamativos, dependiendo del grado de obstrucción. Los niños de más edad con membranas antrales presentan náuseas, vómitos, dolor abdominal y pérdida de peso.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la obstrucción congénita del infundíbulo de salida gástrico viene sugerido por el hallazgo de un estómago grande y dilatado en las radiografías abdominales simples o en la ecografía uterina. Por lo general, la realización de un tránsito esófago-gastro-duodenal es diagnóstica y muestra la presencia de un ojal pilórico. Cuando se realizan estudios con contraste, hay que procurar evitar una posible aspiración. La membrana antral puede tener la apariencia de un tabique delgado cercano al conducto pilórico. En niños de más edad, la endoscopia ha resultado útil para la identificación de las membranas antrales.

TRATAMIENTO

El tratamiento de todas las causas de obstrucción del infundíbulo de salida gástrico en los recién nacidos comienza con la corrección de la deshidratación y de la alcalosis hipoclorémica. El vómito persistente debe aliviarse mediante descompresión nasogástrica. La reparación quirúrgica o endoscópica ha de realizarse con el paciente estable.

355.3 Duplicación gástrica

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

Las duplicaciones gástricas son estructuras quísticas o tubulares poco frecuentes que suelen producirse dentro de la pared del estómago (v. [tabla 355.1](#)). Suponen un 2-7% de todas las duplicaciones digestivas. La mayoría se localiza en la curvatura mayor y en su mayor parte tienen un diámetro menor de 12 cm y, por lo general, no se comunican con la luz del estómago. Sin embargo, sí comparten la irrigación sanguínea. Las anomalías asociadas ocurren en hasta un 35% de los pacientes. Se han propuesto varias hipótesis etiológicas de los quistes por duplicación, como la teoría del desdoblamiento de la notocorda, la diverticulización, los defectos de canalización y los gemelos caudales.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes se relacionan con una obstrucción parcial o completa del vaciamiento gástrico. En el 33% de los pacientes, el quiste puede ser palpable. Las duplicaciones comunicantes pueden producir una úlcera gástrica y asociarse a hematemesis o melenas.

En los estudios radiográficos, suele observarse una masa paragástrica que desplaza el estómago. La ecografía puede mostrar las capas mucosa interna hiperecoica y muscular externa hipoecoica que son típicas de las duplicaciones digestivas. La escisión quirúrgica es el tratamiento de las duplicaciones gástricas sintomáticas.

AGRADECIMIENTO

Anna K. Hunter, MD, colaboró en la versión previa de este capítulo.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

355.4 Vólvulo gástrico

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

El estómago está fijado longitudinalmente por los ligamentos gastrohepático, gastroesplénico y gastrocólico. En el eje transversal, está fijado por el ligamento gastrofrénico y la inserción retroperitoneal del duodeno. El vólvulo se produce cuando una de estas inserciones está ausente o distendida, lo que permite al estómago rotar sobre sí mismo. En la mayoría de los niños

hay otros defectos relacionados, como malrotación intestinal, defectos diafragmáticos, hernia de hiato o anomalías adyacentes como asplenia. El vólvulo puede producirse en el eje longitudinal, en cuyo caso se trata de un vólvulo organoaxial, o en el eje transversal, lo que da lugar a un vólvulo mesenteroaxial. Se produce un vólvulo combinado si el estómago rota alrededor de los ejes organoaxial y mesenteroaxial.

La presentación clínica del vólvulo gástrico es inespecífica y sugiere una obstrucción intestinal alta. En la lactancia, el vólvulo gástrico se suele asociar con vómitos no biliosos y distensión epigástrica. También se ha asociado con episodios de disnea y apnea en este grupo de edad. Si es agudo, puede progresar rápidamente a estrangulación y perforación. El vólvulo gástrico crónico es más frecuente en los niños de más edad; los niños presentan una historia de emesis, dolor abdominal y distensión, saciedad precoz y fallo de medro.

El diagnóstico viene sugerido en las radiografías abdominales simples por la presencia de dilatación gástrica. Las radiografías abdominales en bipedestación muestran un doble nivel líquido con un «pico de pájaro» característico cerca de la unión esofágica inferior en el vólvulo mesenteroaxial. El estómago tiende a situarse en un plano vertical. En el vólvulo organoaxial se ve un nivel hidroáereo único, sin el pico de pájaro característico, con el estómago situado en el plano horizontal. El tránsito esófago-gastro-duodenal también se utiliza para ayudar al diagnóstico.

El tratamiento del vólvulo gástrico agudo es la cirugía urgente una vez que se ha estabilizado al paciente. La gastropexia laparoscópica es el abordaje quirúrgico más habitual. En casos seleccionados de vólvulo crónico en pacientes de más edad, la corrección endoscópica ha tenido éxito.

AGRADECIMIENTO

Anna K. Hunter, MD, colaboró en la versión previa de este capítulo.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

355.5 Gastropatía hipertrófica

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

En niños, la gastropatía hipertrófica es poco frecuente y, al contrario que en los adultos (enfermedad de Ménétrier), suele ser una alteración transitoria, benigna y autolimitada.

PATOGENIA

En la mayoría de los casos, la afección es secundaria a infección por citomegalovirus (CMV), pero también se ha implicado a otros patógenos, como el virus herpes simple, *Giardia lamblia* y *Helicobacter pylori*. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al cuadro clínico no se comprenden por completo, pero podrían consistir en el ensanchamiento de las uniones estrechas entre las células epiteliales gástricas, lo que provocaría pérdidas de líquido y proteínas. En la gastropatía inducida por CMV, existe una asociación con el aumento de la expresión del factor transformador del crecimiento (TGF) α en el tejido de la mucosa gástrica. La infección por *H. pylori* puede incrementar la concentración sérica del péptido similar al glucagón-2 (una hormona intestinal inductora del crecimiento de la mucosa).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre las manifestaciones clínicas se incluyen vómitos, anorexia, dolor abdominal alto, diarrea, edema (enteropatía hipoproteínémica perdedora de proteínas), ascitis y, pocas veces, hematemesis en caso de ulceración.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El promedio de edad al diagnóstico es de 5 años (rango: 2 días-17 años); la enfermedad suele durar 2-14 semanas. La endoscopia con biopsia y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del CMV en los tejidos confirma el diagnóstico. La endoscopia muestra los pliegues gástricos aumentados de tamaño. El tránsito esófago-gastro-duodenal puede mostrar un engrosamiento de los pliegues gástricos. El diagnóstico diferencial incluye la gastroenteritis eosinofílica, el linfoma o carcinoma gástricos, la enfermedad de Crohn y el seudotumor inflamatorio.

TRATAMIENTO

El tratamiento es sintomático y debe constar de hidratación adecuada, fármacos antisecretores (antagonistas de los receptores H₂ y supresión ácida con inhibidores de la bomba de protones) y reposición de la albúmina en caso de

hipoalbuminemia sintomática. Cuando se detecta *H. pylori*, se recomienda administrar un tratamiento apropiado. El ganciclovir en la gastropatía CMV-positiva está indicado solo en los casos graves. No hay directrices oficiales sobre la duración del tratamiento. En la práctica, el tratamiento intravenoso se mantiene 24-48 horas, para seguir con valganciclovir oral durante un total de 3 semanas. La recuperación completa es la norma. Debería considerarse el diagnóstico de gastropatía hipertrófica en un niño previamente sano que acude a la consulta con edema de nueva aparición y sin otras causas de pérdida de proteínas. Esta afección no es una enfermedad crónica en los niños y la evolución tiende a ser mucho más grave en los pacientes adultos.

AGRADECIMIENTO

Anna K. Hunter, MD, colaboró en la versión previa de este capítulo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 356

Atresia, estenosis y malrotación intestinales

Asim Maqbool, Christina Bales
y Chris A. Liacouras

La obstrucción intestinal ocurre en alrededor de 1 de cada 1.500 nacidos vivos. La obstrucción puede ser parcial o completa y puede clasificarse en simple o estrangulante. El primer tipo se relaciona con la imposibilidad de progresión descendente del contenido luminal. La estrangulante se relaciona con un flujo sanguíneo intestinal alterado, además de la obstrucción del flujo del contenido luminal. Si la obstrucción estrangulante no se resuelve pronto, puede provocar infarto y perforación intestinales.

La obstrucción puede clasificarse además en intrínseca o extrínseca, dependiendo de la etiología subyacente. Las causas intrínsecas son las anomalías inherentes de la inervación intestinal, la producción de moco o una anatomía tubular. Entre estas, la alteración congénita de la estructura tubular es la más frecuente y puede manifestarse como obliteración (**atresia**) o estrechamiento (**estenosis**) de la luz intestinal. Más del 90% de las estenosis y atresias intestinales se producen en el duodeno, el yeyuno y el ileón. Hay casos raros que se localizan en el colon y pueden asociarse con atresias más proximales.

Las causas extrínsecas de la obstrucción intestinal congénita consisten en la compresión del intestino por vasos (p. ej., vena porta preduodenal), órganos (p. ej., páncreas anular) y quistes (p. ej., duplicación, mesentérico). Las anomalías de la rotación intestinal durante el desarrollo fetal también constituyen una causa extrínseca específica de obstrucción intestinal congénita. La malrotación se asocia con una inserción mesentérica inadecuada del intestino a la pared abdominal posterior, lo que provoca una vulnerabilidad del intestino a la autoobstrucción debido a una torsión intestinal o volvulo. La malrotación suele acompañarse de adhesiones congénitas que pueden comprimir y obstruir el duodeno a medida que se extienden del ciego al hipocondrio derecho.

La obstrucción se relaciona típicamente con una distensión del intestino, debido a la acumulación de alimento ingerido, gas y secreciones intestinales proximales al lugar de la obstrucción. A medida que el intestino se dilata, la absorción intestinal disminuye y aumenta la secreción de líquido y electrolitos. La pérdida de líquido y electrolitos produce una hipovolemia intravascular isotónica, por lo general relacionada con hipopotasemia. La distensión intestinal también reduce el flujo sanguíneo al intestino obstruido. A medida que la sangre se redistribuye alejándose de la mucosa intestinal, se produce una pérdida de integridad de la mucosa. Las bacterias proliferan en el intestino estancado, con un predominio de coliformes y anaerobios. Esta proliferación rápida, acoplada a la pérdida de la integridad de la mucosa, permite que las bacterias se desplacen a través del intestino, lo que puede causar endotoxemia, bacteriemia y sepsis.

La presentación clínica de la obstrucción intestinal varía según la causa, el nivel de la obstrucción y el tiempo entre la instauración de la obstrucción y la evaluación del paciente. Los síntomas clásicos de la obstrucción en recién

nacidos son náuseas y vómitos, distensión abdominal y estreñimiento. La obstrucción digestiva alta produce vómitos biliosos, frecuentes y de gran volumen, con escasa o nula distensión abdominal. El dolor es intermitente y suele aliviarse con el vómito. La obstrucción en el intestino delgado distal produce una distensión abdominal moderada o marcada con emesis, que es cada vez más fecaloidea. Tanto las obstrucciones proximales como las distales se asocian en ocasiones con estreñimiento. Sin embargo, las heces meconiales pueden eliminarse inicialmente si la obstrucción se encuentra en la parte alta del tubo digestivo o si se ha desarrollado en una etapa tardía de la vida intrauterina.

El diagnóstico de la obstrucción intestinal congénita se basa en una combinación de la anamnesis, exploración física y signos radiológicos. En algunos casos, el diagnóstico se sospecha en el periodo prenatal. La ecografía prenatal rutinaria puede detectar la presencia de polihidramnios, que suele acompañar a una obstrucción intestinal alta. La presencia de polihidramnios debería hacer que se aspirase el estómago del lactante nada más nacer. La aspiración de más de 15-20 ml de líquido, sobre todo si es de color bilioso, es muy indicativa de una obstrucción intestinal proximal.

En el periodo posnatal, la prueba diagnóstica inicial es la radiografía simple, que puede proporcionar información valiosa sobre las posibles complicaciones asociadas. En las lesiones totalmente obstructivas, las radiografías simples muestran una distensión intestinal proximal al punto de obstrucción. Las proyecciones en bipedestación o laterales a través de la mesa suelen mostrar una serie de niveles hidroáreos en las asas distendidas. Debe tenerse cuidado a la hora de utilizar las radiografías simples para determinar la localización de la obstrucción intestinal. Debido a que las haustras del colon no están desarrolladas por completo en los recién nacidos, las obstrucciones de los intestinos delgado y grueso pueden ser difíciles de distinguir con radiografías simples. En estos casos, pueden estar indicados los estudios con contraste del intestino o las imágenes de TC. Se puede administrar contraste por vía oral o nasogástrica para identificar las lesiones obstructivas en el intestino proximal, así como enemas opacos para diagnosticar los cuadros más distales. De hecho, los enemas también pueden tener un papel terapéutico a la hora de aliviar la obstrucción debida a un fleo meconial o a un síndrome de tapón meconial.

El tratamiento inicial de los lactantes y niños con obstrucción intestinal debe dirigirse a la reposición hídrica y la estabilización del paciente. La descompresión nasogástrica suele aliviar el dolor y los vómitos. Después de realizar los cultivos apropiados, suele comenzarse la administración de antibióticos de amplio espectro en los recién nacidos de aspecto grave con obstrucción intestinal y en aquellos con sospecha de infarto por estrangulación. En los pacientes con estrangulación debe realizarse una desobstrucción quirúrgica inmediata antes de que el intestino sufra un infarto, lo que causaría gangrena y perforación intestinal. Una necrosis intestinal extensa provoca un síndrome del intestino corto (v. cap. 364.7). El tratamiento conservador no quirúrgico suele limitarse a los niños con sospecha de adherencias o estenosis inflamatorias que podrían resolverse con descompresión por vía nasogástrica o fármacos antiinflamatorios. Si no se observan signos clínicos de mejoría en 12-24 horas, suele estar indicada una intervención quirúrgica.

356.1 Obstrucción duodenal

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

La obstrucción duodenal se produce en 2,5-10/100.000 nacidos vivos. En la mayoría de los casos, se debe a una atresia (un defecto intrínseco de la formación del intestino). También puede deberse a una compresión extrínseca por estructuras contiguas anómalas (p. ej., páncreas anular, vena porta preduodenal), quistes de duplicación o bridas congénitas asociadas con la malrotación. Aunque las causas intrínsecas y extrínsecas de obstrucción intestinal son independientes, también pueden coexistir. Por tanto, es fundamental tener un alto índice de sospecha de la existencia de más de una etiología subyacente para evitar reintervenciones innecesarias en estos lactantes.

La atresia duodenal aparece en 1/10.000 nacidos vivos y representa el 25-40% de todas las atresias intestinales. A diferencia de las atresias más distales, que probablemente se deban a accidentes vasculares prenatales, la atresia duodenal se produce por un fracaso de la recanalización de la luz intestinal durante la gestación. Durante la 4.^a y 5.^a semanas de desarrollo fetal normal, la mucosa duodenal presenta una proliferación rápida de las células epiteliales. La persistencia de estas células, que deberían degenerar después de la 7.^a semana de gestación, provoca una oclusión de la luz (atresia) en alrededor de 2/3 de los casos y un estrechamiento (estenosis) en el tercio

restante. La atresia duodenal puede adoptar distintas formas, entre las que se incluyen una membrana delgada que obstruye la luz, un cordón fibroso corto que conecta dos fondos de saco duodenales ciegos o un hiato entre los extremos no comunicantes del duodeno. La forma membranosa de la atresia es más habitual y casi siempre se produce cerca de la ampolla de Vater. Una causa poco frecuente de obstrucción consiste en una membrana distensible en «manga de viento». Esta forma infrecuente de atresia duodenal provoca una obstrucción situada a unos centímetros en sentido distal al origen de la membrana.

Alrededor del 50% de los lactantes con atresia duodenal son prematuros. Las anomalías congénitas asociadas son frecuentes y consisten en cardiopatía congénita (30%), malrotación (20-30%), páncreas anular (30%), anomalías renales (5-15%), atresia esofágica con o sin fistula traqueoesofágica (5-10%), malformaciones esqueléticas (5%) y anomalías anorrectales (5%). De estas anomalías, solo la cardiopatía congénita compleja se ha asociado con una mayor mortalidad. El páncreas anular se ha relacionado con un aumento de las complicaciones tardías, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlcera péptica, pancreatitis, obstrucción del infundibulo de salida del estómago y obstrucción duodenal recidivante, así como cáncer gástrico. Por tanto, se debe realizar el seguimiento a largo plazo de estos pacientes hasta la vida adulta. Casi la mitad de los pacientes con atresia duodenal tiene anomalías cromosómicas; la trisomía 21 se identifica en hasta un 33% de los casos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La principal característica de la obstrucción duodenal es el vómito bilioso sin distensión abdominal, que suele apreciarse en el primer día de vida. En etapas tempranas de la enfermedad pueden observarse ondas peristálticas. En la mitad de los embarazos existen antecedentes de polihidramnios por una imposibilidad de absorción del líquido amniótico en el intestino distal. Este líquido puede tener un color bilioso debido a los vómitos intrauterinos. La ictericia está presente en un tercio de los lactantes.

El diagnóstico viene sugerido por la presencia de un signo de *doble burbuja* en las radiografías abdominales simples (fig. 356.1). Este aspecto se debe a la distensión del estómago y el duodeno proximal, que presentan aire en

su interior y siempre están conectados. En ocasiones, se requieren estudios con contraste para descartar la malrotación y el volvulo que, si no se resuelve, puede producir infarto intestinal a las 6-12 horas. Los estudios con contraste no suelen ser necesarios y pueden asociarse con aspiración. El diagnóstico prenatal de la atresia duodenal se puede realizar con facilidad mediante ecografía fetal, que muestra una doble burbuja ecográfica. La identificación prenatal de la atresia duodenal se asocia con una menor morbilidad y con menos días de hospitalización.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de los lactantes con atresia duodenal consiste en la descompresión nasogástrica u orogástrica y la reposición intravenosa de líquido. Deben realizarse ecocardiogramas, ecografía renal y radiografías de tórax y columna para evaluar la presencia de anomalías asociadas. La corrección definitiva de la atresia suele posponerse hasta que se han evaluado y tratado las anomalías potencialmente mortales.

La reparación quirúrgica habitual de la atresia duodenal es la duodenoduodenostomía. Este procedimiento también es la alternativa de elección cuando existe un páncreas anular de forma asociada o aislada. En tales circunstancias, la duodenoduodenostomía se realiza sin dividir el páncreas. El intestino proximal dilatado puede adelgazarse en un intento por mejorar el peristaltismo. En el postoperatorio, puede colocarse una sonda de gástrostomía para drenar el estómago y proteger las vías respiratorias. Hasta que los lactantes comienzan a alimentarse por vía oral, es necesario un soporte nutricional intravenoso o la colocación de una sonda yeyunal transanastomótica. El pronóstico a largo plazo es excelente y la supervivencia se acerca al 90% en la mayoría de las series.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

356.2 Atresia y obstrucción yeyunales e ileales

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

Las etiologías principales de la obstrucción congénita del intestino delgado consisten en las anomalías intrínsecas del desarrollo anatómico (estenosis y atresia yeyunoileales), la secreción de moco (ileo meconial) y la inervación de la pared intestinal (enfermedad de Hirschsprung de segmento largo).

Las **atresias yeyunoileales** suelen atribuirse a accidentes vasculares intrauterinos que producen un infarto segmentario y reabsorción del intestino fetal. Los cuadros subyacentes que potencian el compromiso vascular son el volvulo intestinal, la invaginación, el ileo meconial y la herniación estrangulante a través de un defecto de la pared abdominal asociado con gastosquisis u onfalocele. Las conductas maternas que favorecen la vasoconstricción, como el tabaquismo y el consumo de cocaína, también podrían estar implicadas. Solo se han descrito unos pocos casos de herencia familiar. En estas familias, se han producido múltiples atresias intestinales con un patrón autosómico recesivo. Las atresias yeyunoileales se han asociado con partos gemelares, bajo peso al nacer y prematuridad. A diferencia de la atresia duodenal, no suelen asociarse a anomalías extraintestinales.

Se han descrito cinco tipos distintos de atresia yeyunal e ileal (fig. 356.2). En el tipo I, una membrana mucosa obstruye la luz, aunque la continuidad entre el intestino proximal y distal se mantiene. En el tipo II, un cordón sólido de diámetro pequeño conecta el intestino proximal y distal. El tipo III se divide en dos subtipos. El IIIa se produce cuando ambos extremos del intestino terminan en asas ciegas acompañadas de un pequeño defecto mesentérico. El tipo IIIb es similar, pero se asocia con un defecto mesentérico extenso y una pérdida de la irrigación normal del intestino distal. El ileon distal se gira alrededor de la arteria ileocólica, de la que procede la totalidad del riego sanguíneo, y da lugar a un aspecto en «mondadura de manzana». Esta anomalía se asocia con prematuridad y, rara vez, con un ileon distal corto y un acortamiento significativo del intestino. El tipo IV consiste en múltiples segmentos de atresia intestinal. Los tipos II y IIIa son los más frecuentes, y cada uno supone un 30-35% de los casos. El tipo I se produce en alrededor del 20% de los pacientes. Los tipos IIIb y IV corresponden al 10-20% restante de los casos y el tipo IIIb es la configuración menos común.

El **ileo meconial** ocurre sobre todo en los lactantes recién nacidos con fibrosis quística, un defecto del transporte de cloruro de las glándulas exocrinas que causa unas secreciones anormalmente viscosas (cap. 432). Alrededor del 80-90% de los lactantes con un ileo meconial tienen fibrosis quística, pero solo el 10-15% de los lactantes con fibrosis quística tienen un ileo meconial.



Fig. 356.1 Radiografía abdominal de un lactante recién nacido en posición eructada. Obsérvese la sombra gaseosa de «doble burbuja» en la parte superior y la ausencia de aire en el intestino distal, en este caso por una atresia duodenal congénita.

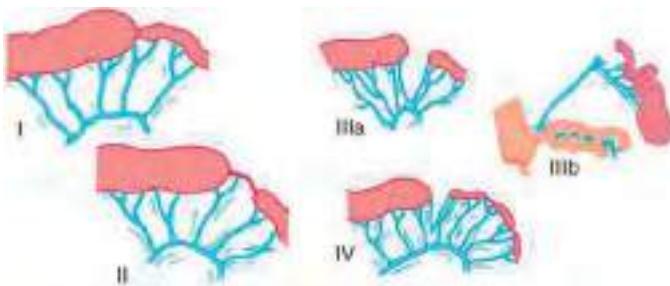


Fig. 356.2 Clasificación de la atresia intestinal. *Tipo I:* obstrucción mucosa producida por una membrana intraluminal con la pared intestinal y el mesenterio intactos. *Tipo II:* los extremos ciegos están separados por un cordón fibroso. *Tipo IIIa:* los extremos ciegos están separados por un defecto mesentérico en forma de V. *Tipo IIIb:* aspecto en «mondadura de manzana». *Tipo IV:* atresias múltiples. (De Grosfeld J: *Jejunoileal atresia and stenosis*. En Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM, editors: *Pediatric surgery*, ed 4, Chicago, 1986, Year Book Medical Publishers.)

En el ileo meconial simple, los últimos 20-30 cm del ileon están colapsados y llenos de heces de color pálido en forma de bolas, y por encima de este aparece un asa dilatada de longitud variable obstruida por meconio denso, de consistencia de un jarabe espeso o pegamento. El peristaltismo no consigue empujar este material muy viscoso hacia delante, por lo que queda impactado en el ileon. En los casos complicados, puede producirse un vólvulo del intestino proximal dilatado, lo que da lugar a isquemia intestinal, atresia y/o perforación. La perforación intrauterina produce una peritonitis meconial, que puede producir adherencias y calcificaciones susceptibles de causar una obstrucción.

Tanto la atresia intestinal como el ileo meconial deben distinguirse de la enfermedad de Hirschsprung de segmento largo. Esta afección consiste en una ausencia congénita de células ganglionares en los plexos mientérico y submucoso de la pared intestinal. En un pequeño subgrupo (5%) de pacientes, el segmento aganglionico engloba el ileo terminal además de toda la longitud del colon. Los lactantes con enfermedad de Hirschsprung de segmento largo presentan una dilatación del intestino delgado (que si tiene ganglios, pero sus paredes están hipertrofiadas), una zona hipoganglionar transicional en forma de embudo y un intestino distal aganglionar colapsado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Es menos probable que la obstrucción intestinal distal se detecte en el periodo intrauterino en comparación con las formas proximales. En un 20-35% de las atresias yeyunoileales se identifica polihidramnios y puede ser el primer signo de obstrucción intestinal. La distensión abdominal pocas veces está presente al nacer, pero se desarrolla con rapidez tras iniciar las tomas en las primeras 12-24 horas. La distensión suele acompañarse de vómitos, que suelen ser biliosos. Hasta el 80% de los lactantes no logran expulsar el meconio en las primeras 24 horas de vida. La ictericia, asociada a una hiperbilirrubinemia no conjugada, se describe en el 20-30% de los pacientes.

En los pacientes con obstrucción debida a atresia yeyunoileal o enfermedad de Hirschsprung de segmento largo, las radiografías simples suelen mostrar múltiples niveles hidroáreos proximales a la obstrucción en bipedestación o en decúbito lateral (fig. 356.3). Estos niveles pueden faltar en pacientes con ileo meconial debido a que la viscosidad de las secreciones en el intestino proximal impide su formación. En su lugar, se puede observar un aspecto típico borroso o en vidrio esmerilado en el hipocondrio derecho. Esta borrosidad se debe a la presencia de pequeñas burbujas de gas que pueden quedar atrapadas en el meconio condensado en la región del ileon terminal. Si existe una peritonitis meconial, también se puede observar una calcificación parcheada, sobre todo en los flancos. Las radiografías simples pueden mostrar signos de neumoperitoneo debido a perforación intestinal. Se puede visualizar aire en las regiones subfrénicas en la radiografía en bipedestación y sobre el hígado en decúbito lateral izquierdo.

Como las radiografías simples de abdomen en los recién nacidos no permiten distinguir de forma fiable el intestino delgado del intestino grueso, suele requerirse un estudio con contraste para localizar la obstrucción. Los enemas hidrosolubles (Gastrografín, Hypaque) son especialmente útiles para distinguir la atresia del ileo meconial y de la enfermedad de

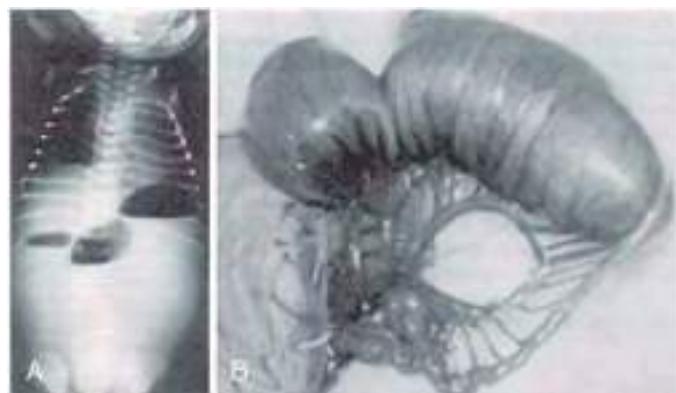


Fig. 356.3 *A*, Radiografía abdominal en un recién nacido con vómitos biliosos que muestra unas asas intestinales dilatadas con niveles hidroáreos. *B*, En la laparotomía se observa atresia yeyunal (mucosa) de tipo I. (De O'Neill JA Jr, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, et al, editors: *Principles of pediatric surgery*, ed 2, St. Louis, 2003, Mosby, p. 493.)

Hirschsprung. Un pequeño *microcolon*, sugiere desuso y la presencia de una obstrucción proximal a la válvula ileocecal. La ecografía abdominal puede ser una prueba complementaria fundamental, pues puede distinguir el ileo meconial de la atresia ileal, además de identificar una malrotación intestinal asociada.

TRATAMIENTO

Los pacientes con obstrucción del intestino delgado deben estabilizarse y tener un equilibrio hidroelectrolítico adecuado antes de la operación o de los intentos radiográficos para la desobstrucción, a no ser que se sospeche la existencia de un vólvulo. Las infecciones documentadas deben tratarse con los antibióticos adecuados. La profilaxis antibiótica se suele utilizar antes de la cirugía.

La atresia ileal o yeyunal requiere la resección de la porción intestinal proximal dilatada, seguida de una anastomosis terminoterminal. Si existe un diafragma mucoso simple, la yeyunoplastia o la ileoplastia con escisión parcial de la membrana son alternativas aceptables a la resección. En el ileo meconial no complicado, los enemas con Gastrografín diagnostican la obstrucción y lavan el material condensado. El Gastrografín es hipertónico y debe usarse con prudencia para evitar la aparición de deshidratación, shock y perforación intestinal. Puede ser necesario repetir el enema transcurridas 8-12 h. La resección tras la reducción no es necesaria si no ha habido complicaciones isquémicas.

Cerca del 50% de los pacientes con ileo meconial simple no responden de forma adecuada a los enemas hidrosolubles y requieren laparotomía. El tratamiento quirúrgico está indicado cuando la obstrucción no puede aliviarse con intentos repetidos de tratamiento conservador y en los lactantes con ileo meconial complicado. La extensión de la intervención quirúrgica depende del grado de patología. En el ileo meconial simple, el tapón puede eliminarse mediante la manipulación o la irrigación entérica directa con N-acetilcisteína después de una enterotomía. En los casos complicados, pueden ser necesarios la resección intestinal, el lavado peritoneal, el drenaje abdominal y la creación de un estoma. Suele requerirse nutrición parenteral total.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

356.3 Malrotación

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

La malrotación es una rotación incompleta del intestino durante el desarrollo fetal y consiste en la falta de rotación o la rotación incompleta del intestino alrededor de la arteria mesentérica superior. El intestino comienza como un tubo rectilíneo desde el estómago hasta el recto. La rotación e inserción intestinales comienzan en la 5.^a semana de gestación, cuando el intestino medio (del duodeno distal a la zona media del colon transverso) comienza a alargarse y sobresale de forma progresiva hacia el cordón umbilical hasta que queda totalmente fuera de los confines

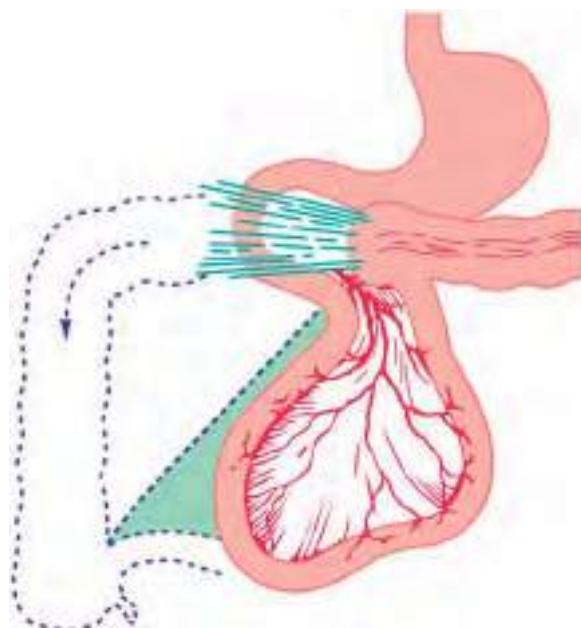


Fig. 356.4 Mecanismo de la obstrucción intestinal con rotación incompleta del intestino medio (malrotación). Las líneas discontinuas muestran el recorrido que debería haber seguido el ciego. El fallo en la rotación ha dejado bandas obstructivas a través del duodeno y un pedículo estrecho para el asa del intestino medio, lo que facilita la formación del vólvulo. (De Nixon HH, O'Donnell B: The essentials of pediatric surgery, Philadelphia, 1961, JB Lippincott.)

de la cavidad abdominal. A medida que el intestino en desarrollo rota dentro y fuera de la cavidad abdominal, la arteria mesentérica superior, responsable de la irrigación de esta sección del intestino, actúa como eje. El duodeno, al volver a entrar en la cavidad abdominal, se mueve hacia la región del ligamento de Treitz, y el colon que le sigue se dirige hacia el hipocondrio izquierdo. Despues, el ciego rota en sentido inverso a las agujas del reloj dentro de la cavidad abdominal y se sitúa en el hipocondrio derecho. El duodeno queda fijado a la pared abdominal posterior antes de que el colon haya rotado del todo. Tras la rotación, el colon izquierdo y derecho y la raíz mesentérica quedan fijados al abdomen posterior. Estas fijaciones proporcionan una base amplia de apoyo a la arteria mesentérica superior y al mesenterio, evitando así la torsión de la raíz mesentérica y el acodamiento de los vasos sanguíneos. La rotación abdominal y la fijación se completan hacia el tercer mes de la gestación.

La falta de rotación ocurre cuando el intestino no consigue rotar después de su regreso a la cavidad abdominal. La primera y segunda porciones del duodeno están en su posición normal, pero el resto del duodeno, el yeyuno y el ileón ocupan el lado derecho del abdomen, mientras que el colon se localiza en el izquierdo. El tipo más frecuente de malrotación implica el fracaso del colon para moverse al hipocondrio derecho (fig. 356.4). El ciego se suele localizar en el área subhepática. El fallo en la rotación correcta del ciego se relaciona con la imposibilidad de formar una sujeción de base amplia normal a la pared abdominal posterior. El mesenterio, incluida la arteria mesentérica superior, está sujeto por un pedículo estrecho que puede rotar sobre sí mismo y producir un vólvulo en el intestino medio. Además, bandas de tejido (**bandas de Ladd**) pueden extenderse desde el ciego hasta el hipocondrio derecho, cruzando y, posiblemente, obstruyendo el duodeno.

La malrotación y la ausencia de rotación suelen asociarse a otras anomalías de la pared abdominal, como una hernia diafragmática, gastosquisis y onfalocele. La malrotación también se asocia con el **síndrome de heterotaxia**, que es un complejo de anomalías congénitas, entre las que se encuentran malformaciones cardíacas congénitas, malrotación, atresia biliar y asplenia o poliesplenía (v. cap. 458.11).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La incidencia descrita de la malrotación es de 1/500 lactantes. La mayoría (75-85%) de los pacientes presenta síntomas de obstrucción aguda o crónica en el primer año de vida y más del 50% los tienen en el primer mes de vida. Los vómitos son el síntoma más habitual en este grupo de edad. A menudo, los lactantes presentan en la primera semana de vida **vómitos biliosos** y obstrucción intestinal aguda. Los de más edad tienen episodios recidivantes de dolor abdominal que pueden parecerse a un cólico y sugerir un vólvulo intermitente. La malrotación en niños mayores puede presentarse como episodios recidivantes de vómito, dolor abdominal o ambos. En ocasiones, los pacientes se presentan con **malabsorción** o **enteropatía perdedora de proteínas** asociadas con sobrecrecimiento bacteriano. Los síntomas se deben a un vólvulo o una compresión duodenal intermitentes debido a bandas de Ladd o a otras bandas adherentes que afectan a los intestinos delgado y grueso. Alrededor del 25-50% de los adolescentes con malrotación son asintomáticos. Los que desarrollan síntomas se presentan con una obstrucción intestinal aguda o antecedentes de episodios recidivantes de dolor abdominal, con vómitos y distensión posprandial. Los pacientes de cualquier edad con una anomalía de la rotación pueden desarrollar un vólvulo intestinal agudo potencialmente mortal sin síntomas previos.

Una presentación aguda de una obstrucción del intestino delgado en un paciente sin cirugía intestinal previa suele ser el resultado de un **vólvulo** asociado con una malrotación. Esta es una complicación potencialmente mortal de una malrotación, que se asemeja a un abdomen agudo o sepsis y es la razón principal para que se investiguen siempre los síntomas sugestivos de malrotación. El vólvulo se produce cuando el intestino delgado gira alrededor de la arteria mesentérica superior produciendo un compromiso vascular del intestino. El diagnóstico se puede sospechar en la ecografía, pero se confirma mediante los estudios radiográficos con contraste. La radiografía simple de abdomen es a menudo inespecífica, pero puede poner de manifiesto la ausencia de gas en el abdomen o una obstrucción duodenal con un signo de doble burbuja. El enema de bario es la modalidad de imagen de elección y la prueba de referencia para la evaluación y el diagnóstico de malrotación y vólvulo. La rotación normal está indicada por un asa duodenal en forma de C que cruza la línea media y la unión duodenoyeyunal situada a la izquierda de la columna. El tránsito esofágico-gastro-duodenal muestra el mal posicionamiento del ligamento de Treitz y también puede evidenciar un aspecto en sacacorchos del intestino delgado o una obstrucción duodenal con un aspecto en *pico de pájaro* del duodeno. El enema de bario suele mostrar una mala posición del ciego, pero es normal en el 20% de los pacientes. La ecografía muestra la inversión de la arteria y la vena mesentéricas superiores. Una vena mesentérica superior localizada a la izquierda de la arteria mesentérica superior es muy sugestiva de malrotación. La malrotación con vólvulo viene sugerida por una obstrucción duodenal, asas intestinales engrosadas en el lado derecho de la columna, una vena mesentérica superior enrollada alrededor de la arteria mesentérica superior y existencia de líquido libre en el peritoneo.

TRATAMIENTO

La intervención quirúrgica se recomienda en cualquier paciente con una anomalía significativa de la rotación, con independencia de la edad. Si hay un vólvulo, la cirugía se realiza de urgencia, se reduce el vólvulo y se liberan el duodeno y el yeyuno superior de cualquier brida, dejándolos en la cavidad abdominal derecha. El colon se libera de adherencias y se coloca en el abdomen derecho con el ciego en la fosa ilíaca izquierda, por lo general junto con una appendicectomía simultánea. El procedimiento de Ladd puede realizarse por vía laparoscópica en el caso de malrotación sin vólvulo si no hay isquemia intestinal, pero suele efectuarse como un procedimiento abierto si hay vólvulo. El propósito de la intervención quirúrgica consiste en minimizar el riesgo de vólvulo con posterioridad, en lugar de devolver el intestino a una configuración anatómica normal. La isquemia intestinal extensa causada por un vólvulo produce un síndrome de intestino corto (v. cap. 364.7).

AGRADECIMIENTO

Melissa Kennedy, MD, colaboró en la versión previa de este capítulo.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 357

Duplicaciones intestinales, divertículo de Meckel y otros vestigios del conducto onfalomesentérico

357.1 Duplicación intestinal

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

Las duplicaciones del tubo digestivo son anomalías infrecuentes que consisten en estructuras esféricas o tubulares bien formadas y firmemente sujetas al intestino que tienen una irrigación común. El revestimiento interno de las duplicaciones se asemeja al del tubo digestivo. Las duplicaciones se localizan en el borde mesentérico y pueden comunicar con la luz intestinal. Pueden clasificarse en tres categorías: duplicaciones localizadas, duplicaciones asociadas con defectos de la médula espinal y malformaciones vertebrales y duplicaciones del colon. En ocasiones (10-15% de los casos) se encuentran duplicaciones múltiples.

Las **duplicaciones localizadas** pueden ocurrir en cualquier área del tubo digestivo, pero son más frecuentes en el ileón y en el yeyuno. Suelen ser estructuras quísticas o tubulares dentro de la pared intestinal. Su causa se desconoce, pero su desarrollo se ha atribuido a defectos en la recanalización de la luz intestinal tras el estadio sólido del desarrollo embrionario. Se piensa que la duplicación del intestino que ocurre en asociación con **anomalías vertebrales** y de la **médula espinal** (hemivértebra, espina bifida anterior, banda de conexión entre la lesión y la columna cervical o torácica) surge de la división de la notocorda en el embrión en desarrollo. La **duplicación del colon** suele asociarse con anomalías del aparato urinario y de los genitales. Se puede producir la duplicación completa del colon, el recto, el ano y el ileón terminal. Se piensa que los defectos son secundarios a la duplicación caudal, con la duplicación del intestino distal, el tracto genital y las vías urinarias inferiores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas dependen del tamaño, la localización y el revestimiento mucoso. Las duplicaciones pueden producir obstrucción intestinal al comprimir la luz intestinal adyacente, o pueden actuar como punto de partida de una invaginación o ser el lugar de aparición de un volvulo. Si están revestidas de mucosa secretora de ácido, pueden producir ulceración, perforación y hemorragia del intestino adyacente o hacia su interior. Los pacientes pueden presentar dolor abdominal, vómitos, una masa palpable o hemorragia digestiva aguda. Las duplicaciones intestinales en el tórax (**quistes neuroentéricicos**) pueden presentarse con dificultad respiratoria, mientras que las del intestino inferior pueden producir estreñimiento o diarrea, o relacionarse con un prolapsus rectal recidivante.

El diagnóstico se sospecha a partir de la anamnesis y la exploración física. Los estudios radiológicos, como los estudios con bario, la ecografía, la TC y la RM son útiles, pero por lo general inespecíficos, y demuestran la presencia de estructuras quísticas o efectos de masa. Las gammagrafías con tecnecio radioisotópico pueden localizar la mucosa gástrica ectópica. El tratamiento de las duplicaciones es la resección quirúrgica y la corrección de los defectos asociados.

357.2 Divertículo de Meckel y otros vestigios del conducto onfalomesentérico

Melissa A. Kennedy, Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

El divertículo de Meckel es la anomalía congénita más frecuente del aparato digestivo y se debe a la obliteración incompleta del conduc-



Fig. 357.1 Divertículo de Meckel típico localizado en el borde antimesentérico.

to onfalomesentérico durante la 7.^a semana de gestación. El conducto onfalomesentérico conecta el saco vitelino al intestino en el embrión en desarrollo y proporciona la nutrición hasta que se establece la placenta. Entre la 5.^a y la 7.^a semanas de gestación el conducto se atenua y se separa del intestino. Justo antes de esta involución, el epitelio del saco vitelino desarrolla un revestimiento similar al del estómago. El fallo parcial o completo en la involución del conducto onfalomesentérico produce diversas estructuras residuales. El divertículo de Meckel es la más frecuente de estas estructuras y es la anomalía gastrointestinal congénita más habitual, que tiene lugar en el 2-3% de todos los lactantes. El divertículo de Meckel típico es un saco que sobresale del ileón unos 3-6 cm y que surge del borde antimesentérico a 50-75 cm desde la válvula ileocecal (fig. 357.1). Esta distancia depende de la edad del paciente. Al divertículo de Meckel se le refiere adecuadamente con la «regla de los 2», en la cual se explica la presentación clásica de esta anomalía congénita. Se diagnostica aproximadamente en el 2% de la población general, suele localizarse a 50-75 cm en sentido proximal a la válvula ileocecal y tiene aproximadamente 6 cm de largo, puede contener 2 tipos de tejido ectópico (pancreático y gástrico), por lo general aparece antes de los 2 años de edad, y es unas 2 veces más frecuente en el sexo femenino. Aunque su localización es intraabdominal, una presentación infrecuente del divertículo de Meckel es el atrapamiento en una hernia inguinal, umbilical o femoral (hernia de Littré). Otros vestigios del conducto onfalomesentérico rara vez ocurren, como un conducto permeable persistente, un cordón sólido o un cordón con un quiste central y un divertículo asociado con un cordón persistente entre el divertículo y el ombligo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas del divertículo de Meckel surgen, a menudo, en los primeros 2 años de vida (2,5 años de promedio), pero los síntomas iniciales pueden producirse durante la primera década. La mayoría de los divertículos de Meckel sintomáticos están recubiertos de una mucosa ectópica, incluida una mucosa secretora de ácido que produce hemorragia rectal intermitente indolora por la ulceración de la mucosa ileal normal adyacente. Esta mucosa ectópica tiene un origen gástrico en la mayoría de los casos, pero puede ser pancreática, yeyunal o una combinación de estos tejidos. Al contrario que en la mucosa duodenal superior, el ácido no se neutraliza por el bicarbonato pancreático.

Tipicamente se describen las heces como de color ladrillo o confitura de grosella. La hemorragia puede producir una anemia significativa, aunque suele ceder debido a la contracción de los vasos esplácnicos a medida que los pacientes se vuelven hipovolémicos. La hemorragia del divertículo de Meckel puede ser menos llamativa, con heces negruzcas.

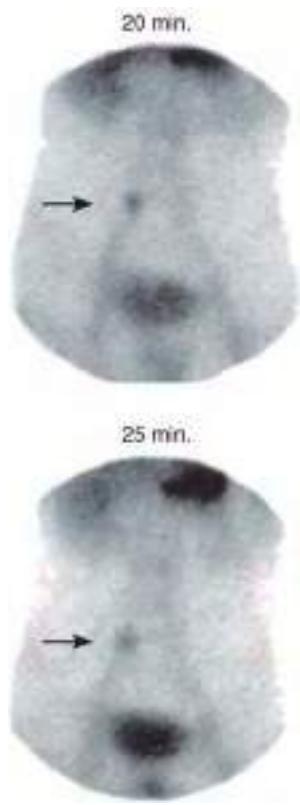


Fig. 357.2 Gammagrafía en un paciente con divertículo de Meckel que muestra la acumulación de tecncio en la bolsa gástrica superior (debajo) y en la mucosa secretora de ácido del divertículo de Meckel.

Menos a menudo, el divertículo de Meckel se asocia con obstrucción intestinal parcial o completa. El mecanismo más frecuente de la obstrucción ocurre cuando el divertículo actúa como el punto de partida de una invaginación. El promedio de edad de comienzo de la obstrucción es menor que en los pacientes cuya manifestación de presentación es la hemorragia. La obstrucción puede ser causada también por bridas intraperitoneales que conectan vestigios del conducto onfalomesentérico residual con el íleon y el ombligo. Estas bridas producen obstrucción por herniación interna o vólvulo del intestino delgado alrededor de la brida. En ocasiones, el divertículo de Meckel puede inflamarse (**diverticulitis**) y manifestarse de forma similar a una apendicitis aguda. Estos niños tienen una mayor edad, con una media de 8 años. La diverticulitis puede producir perforación y peritonitis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los vestigios del conducto onfalomesentérico depende de la presentación clínica. Si un lactante o un niño se presentan con hemorragia rectal significativa indolora, se debe sospechar la presencia de un divertículo de Meckel, porque este cuadro supone el 50% de todas las hemorragias digestivas bajas en niños menores de 2 años de edad.

La confirmación de este divertículo puede ser difícil. Las radiografías abdominales simples no son útiles, y los estudios rutinarios con bario rara vez llenan el divertículo. El estudio más sensible es la gammagrafía de Meckel, que se realiza tras la infusión intravenosa de pertechnetato de tecncio-99m. Las células secretoras de moco de la mucosa gástrica ectópica captan el pertechnetato y permiten la visualización del divertículo de Meckel (fig. 357.2). La captación puede realizarse con diversos agentes, como cimetidina, ranitidina, glucagón y pentagastrina. La sensibilidad de la gammagrafía con realce es de alrededor del 85%, con una especificidad aproximada del 95%. Puede haber resultados negativos en pacientes con anemia; aunque los resultados falsos positivos son infrecuentes, se han descrito en pacientes con invaginación, apendicitis, quistes de duplicación, malformaciones arteriovenosas y tumores. Otros métodos para la detección son la gammagrafía con eritrocitos radiomarcados (el paciente debe tener

una hemorragia activa), la ecografía abdominal, la angiografía mesentérica superior, la TC abdominal y la laparoscopia exploradora. En los pacientes con obstrucción intestinal o con un cuadro de apendicitis con vestigios del conducto onfalomesentérico, el diagnóstico rara vez se realiza antes de la cirugía.

El tratamiento del divertículo de Meckel sintomático es la extirpación quirúrgica. La diverticulectomía puede realizarse con garantías tanto por vía laparoscópica como por vía abierta, aunque la mayoría de los cirujanos sigue usando el segundo abordaje. Hay un debate considerable acerca del tratamiento adecuado del divertículo de Meckel asintomático y si sería conveniente un tratamiento quirúrgico o mera vigilancia. Sin embargo, los riesgos de complicaciones graves parecen ser mayores que el riesgo quirúrgico en niños menores de 8 años.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 358

Trastornos de la motilidad y enfermedad de Hirschsprung

358.1 Seudoobstrucción intestinal crónica

Asim Maqbool, Kristin N. Fiorino y Chris A. Liacouras

La seudoobstrucción intestinal crónica (SIC) abarca a un grupo de trastornos primarios y secundarios caracterizados como un trastorno de la motilidad cuyo defecto predominante es un deterioro del peristaltismo; los síntomas son compatibles con los de una obstrucción intestinal en ausencia de una obstrucción mecánica (tabla 358.1). La evolución natural de la seudoobstrucción primaria es la de un trastorno progresivo, aunque en ocasiones puede ser secundaria a un gran número de trastornos que pueden alterar, de forma transitoria o permanente, la motilidad intestinal. La causa más frecuente de la seudoobstrucción aguda es el síndrome de Ogilvie (seudoobstrucción aguda del colon). La seudoobstrucción representa un amplio espectro de trastornos patológicos, desde una actividad mioeléctrica anormal hasta anomalías de los nervios (neuropatía intestinal) o de la musculatura (miopatía intestinal) del intestino. Los órganos implicados pueden incluir la totalidad del tracto gastrointestinal o limitarse a ciertos componentes, aunque casi siempre está implicado el intestino delgado. Las anomalías patológicas distintivas se consideran en conjunto por sus similitudes clínicas. Por estos motivos, la SIC puede considerarse más como un síndrome clínico en ocasiones.

La mayoría de las formas congénitas de seudoobstrucción primaria son esporádicas, si bien se han identificado formas autosómicas dominantes (*SOX10*), autosómicas recesivas (*RAD21*, *SGOL1*, *TYMP*, *POLG*), ligadas al cromosoma X (*FLNA*, *LICAM*), y patrones de herencia familiares. Aquellos con seudoobstrucciones autosómicas dominantes tienen una enfermedad de expresión variable. Los pacientes con mutaciones en los genes *TYMP* y *POLG* presentan un síndrome de encefalomielopatía neurogastrointestinal mitocondrial (ENGIM); el síndrome MELAS es otra enfermedad mitocondrial asociada con SIC. La ENGIM se caracteriza por dismotilidad intestinal, dolor y distensión abdominales, vómitos, caquexia, ptosis, leucoesfopalopatía, neuropatía periférica (parestesias, dolor) y miopatía. El 60% de los pacientes tienen síntomas (a menudo sutiles) antes de los 20 años (v. cap. 358.2). La seudoobstrucción *adquirida* puede ser secundaria a episodios de gastroenteritis aguda, presumiblemente debido a la lesión del plexo mientérico.

En la seudoobstrucción *congénita*, en la mayoría de los casos se observan anomalías de la musculatura o de los nervios. En las miopatías se encuentra implicado el músculo liso, y la capa muscular longitudinal externa está reemplazada por material fibroso. Estas manifestaciones de miopatías viscerales pueden ser fenómenos primarios o secundarios. En

Tabla 358.1 Causas de seudoobstrucción intestinal crónica secundaria en pediatría

AUTOINMUNE
Esclerodermia
Ganglionitis autoinmune
Miositis autoinmune

ENDOCRINA
Diabetes mellitus
Hipoparatiroidismo
Hipotiroidismo

GASTROINTESTINAL
Enfermedad celíaca
Gastroenteritis eosinofílica
Enfermedad intestinal inflamatoria

HEMATOLOGÍA/ONCOLOGÍA
Mieloma múltiple
Síndromes paraneoplásicos
Feocromocitoma
Drepanocitosis

INFECCIÓN
Enfermedad de Chagas
Citomegalovirus
Virus de Epstein-Barr
Herpes zóster
Virus JC
Enfermedad de Kawasaki
Neuropatía posviral

FÁRMACOS Y TOXINAS
Quimioterapia
Colirios con ciclopentolato y fenilefrina
Diltiazem y nifedipino
Síndrome alcohólico fetal
Intoxicación por medusas
Fármacos opiáceos
Postanestesia
Lesión por radiación

ENFERMEDADES MITOCONDRIALES
Encefalomielopatía neurogastrointestinal mitocondrial

ENFERMEDADES MUSCULOESQUELÉTICAS
Síndrome de Ehlers-Danlos
Distrofia miotónica
Distrofia muscular de Duchenne

REUMATOLOGÍA
Amiloidosis
Dermatomiositis
Polimiositis
Lupus eritematoso sistémico

De Bitton S, Markowitz JF: Ulcerative colitis in children and adolescents. En Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors: *Pediatric gastrointestinal and liver disease*, 5th ed, Elsevier, 2016, Philadelphia, Box 44.3, p. 548.

caso de neuropatía puede estar alterado el sistema nervioso entérico y puede haber desorganización ganglionar, hipoganglionosis o hiperganglionosis. Las anomalías de las células intersticiales de Cajal (posible marcapasos intestinal) se consideran mensequimopatías. En otros se han hallado defectos mitocondriales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Más de la mitad de los niños con seudoobstrucción congénita presentan síntomas en los primeros meses de vida (tabla 358.2). Dos tercios de los que manifiestan síntomas en los primeros días de vida son prematuros, y alrededor del 40% tiene una malrotación intestinal. En el 75% de todos los niños afectados, los síntomas ocurren en el primer año de vida y en el resto aparecen en los siguientes años. Las mujeres presentan SIC con más frecuencia que los varones durante el primer año de vida y en los niños mayores no hay diferencias en función del sexo. Los síntomas más comunes son la distensión abdominal (85-95% de los pacientes) y los vómitos

(55-90%). El estreñimiento, el retraso del crecimiento y el dolor abdominal ocurren en alrededor del 60% de los pacientes y la diarrea en el 25-30%. En la mayoría de los pacientes, los síntomas se exacerban y remiten; la nutrición deficiente, el estrés psicológico y la enfermedad intercurrente tienden a agravar los síntomas. La afectación del aparato urinario y de la vejiga se da en el 80% de los niños con seudoobstrucción miopática y en el 20% de los que tienen enfermedad neuropática, y puede presentarse como infección recurrente, megavejiga o síntomas obstructivos. El síndrome de megavejiga-microcolon-hipoperistaltismo intestinal es una manifestación prenatal o neonatal de la SIC.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la seudoobstrucción se basa en la presencia de síntomas compatibles en ausencia de una obstrucción mecánica (fig. 358.1). En las radiografías simples de abdomen se observan niveles hidroaéreos en el intestino. Los recién nacidos con signos de obstrucción al nacimiento tienen un microcolon. Los estudios con contraste muestran un tránsito lento del bario; debe plantearse el uso de agentes hidrosolubles. La motilidad esofágica es anómala en cerca de la mitad de los pacientes. Los estudios de motilidad antroduodenal y de vaciamiento gástrico producen resultados anómalos si el intestino superior está afectado (tabla 358.3). Las manifestaciones clínicas dependen en gran medida de las áreas del tracto gastrointestinal que están afectadas. Las formas más leves son más frecuentes en los niños mayores. Aunque resulta antiintuitivo, los niños mayores con SIC pueden presentar distensión abdominal y diarrea, en relación con un *sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado* debido a la alteración de la motilidad. Otras presentaciones pueden consistir en estreñimiento y vómitos biliosos, así como fallo de medro por una disminución de la tolerancia a la alimentación enteral.

Inicialmente, hay que centrarse en descartar una obstrucción anatómica y valorar una afectación vesical, porque es una manifestación extraintestinal frecuente y significativa. Las pruebas manométricas de la existencia de un complejo motor migratorio normal y de actividad posprandial deben redirigir la evaluación diagnóstica. En la SIC debida a miopatía intestinal, la manometría puede mostrar datos de contracciones de baja amplitud, mientras que en la SIC debida a neuropatía entérica se observan contracciones de amplitud normal, pero desorganizadas (no peristálticas o tónicas). La motilidad anorrectal es normal y diferencia la seudoobstrucción de la enfermedad de Hirschsprung. La biopsia intestinal de espesor completo puede mostrar la afectación de las capas musculares o las anomalías del sistema nervioso intestinal intrínseco.

El diagnóstico diferencial es amplio e incluye la enfermedad de Hirschsprung, la encefalomielopatía neurogastrointestinal mitocondrial, la obstrucción mecánica, el estreñimiento psicógeno, la vejiga neurógena y el síndrome de la arteria mesentérica superior. Las causas secundarias de ileo o seudoobstrucción que deben tenerse en cuenta son los efectos secundarios de los fármacos, etiologías infecciosas, trastornos metabólicos, trastornos inmunológicos, procesos oncológicos, vasculitis, neuropatías y miopatías (v. tabla 358.1). Como ejemplos, pueden citarse el consumo de opiáceos, la hipopotasemia, el hipotiroidismo, la neuropatía diabética, la porfiria, la amiloidosis, la enfermedad de Chagas, la esclerodermia, el angioedema hereditario, los trastornos mitocondriales y la radiación, que deben descartarse. Otras causas de distensión abdominal, como el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado y la aerofagia pueden manifestarse de forma similar y deberían tenerse en cuenta. *El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado es una complicación de la SIC.*

TRATAMIENTO

El soporte nutricional es el eje principal del tratamiento en la seudoobstrucción. El 30-50% de los pacientes precisa nutrición parenteral parcial o completa. Algunos pueden tratarse con la administración de complementos enterales intermitentes, mientras que otros pueden mantenerse con dietas orales selectivas. Suelen usarse fármacos procinéticos, pero no hay estudios que demuestren definitivamente su eficacia. Despues de episodios de gastroenteritis vírica puede ocurrir una gastroparesia aislada, que se suele resolver de forma espontánea en 6-24 meses. La eritromicina (un agonista del receptor de la motilina) y la cisaprida (un antagonista del receptor de la 5-HT₄) favorecen el vaciado gástrico y la motilidad del intestino delgado proximal, y pueden ser útiles en este grupo seleccionado de pacientes. La metoclopramida, un fármaco procinético y antinauseoso, es eficaz en la gastroparesia, aunque sus efectos adversos, como la disinesia tardía, pueden limitar su uso. La domperidona, un antidiopaminérgico, es un fármaco procinético que puede tenerse en cuenta. El tratamiento del dolor es difícil y requiere un enfoque multidisciplinario.

El sobrecrecimiento bacteriano sintomático en el intestino delgado suele tratarse con antibióticos o probióticos, o ambos, orales y no absorbibles.

Tabla 358.2 Principales similitudes y diferencias de la seudoobstrucción intestinal crónica en niños, adolescentes y adultos jóvenes

	NIÑOS	ADOLESCENTES-ADULTOS JÓVENES
Etiología	Principalmente idiopática	La mitad de los casos son secundarios a enfermedades adquiridas
Histopatología	Miopatías y neuropatías	Sobre todo neuropatías
Inicio de los síntomas	Periodo intrauterino, desde el nacimiento o el comienzo de la lactancia. Hasta el 65-80% de los pacientes están sintomáticos a los 12 meses	Promedio de edad al inicio de 17 años
Características clínicas	Síntomas oclusivos al nacer y/o síntomas crónicos sin intervalos libres La afectación urológica es frecuente y oscila del 36 al 100% en series de casos pediátricos Riesgo elevado de vólvulo del colon y del intestino delgado secundario a dilatación intestinal grave, dismotilidad, bridas congénitas o malrotación asociada	Dolor abdominal crónico y distensión con episodios agudos superpuestos de seudoobstrucción La afectación de la vejiga urinaria se ha descrito en menos ocasiones
Historia natural	La SIC miopática, la afectación urinaria y la malrotación intestinal simultánea son factores de mal pronóstico	La capacidad de restaurar la alimentación oral y la presencia de síntomas antes de los 20 años se asocia con una mortalidad baja, mientras que la esclerosis sistémica y la dismotilidad esofágica e intestinal grave/difusa se asocian con una mortalidad elevada
Enfoque diagnóstico	Las pruebas especializadas (p. ej., manometría intestinal) a menudo son difíciles de realizar; se requieren estudios de imagen no invasivos, sin radiación	Varios enfoques metodológicos, comenzando habitualmente por la endoscopia y las pruebas radiológicas hasta las pruebas funcionales más sofisticadas
Tratamiento nutricional	Para garantizar el crecimiento normal, suelen utilizarse de forma empírica fórmulas muy hidrolizadas y elementales que facilitan la absorción intestinal	Mejorar el estatus nutricional y evitar la desnutrición
Tratamiento farmacológico	Ensayos controlados con pocos pacientes/tamaño muestral pequeño	Ensayos controlados con pocos pacientes/tamaño muestral pequeño; se pueden extraer pocas conclusiones para la mayoría de los fármacos
Tratamiento quirúrgico	Las ostomías de descarga (aunque tienen tasas de complicaciones elevadas) pueden ser útiles; la cirugía como medida transitoria hasta el trasplante puede estar indicada en casos muy seleccionados	Las ostomías de descarga pueden ser útiles; la cirugía de resección puede estar indicada en pacientes seleccionados de forma precisa (casos con disfunción intestinal segmentaria demostrada)

De Di Nardo G, Di Lorenzo C, Lauro A, et al: Chronic intestinal pseudo-obstruction in children and adults: diagnosis and therapeutic options, *Neurogastroenterol Motil* 29:e12945, 2017, Table 2.

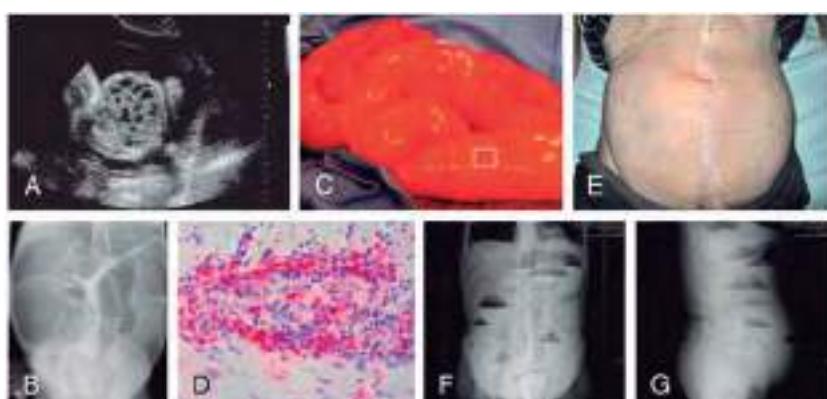


Fig. 358.1 Visión sinóptica del espectro de la seudoobstrucción intestinal crónica (SIC). **A** y **B**, Los casos pediátricos más graves presentan evidencia prenatal (intrauterina) de dilatación multivisceral, a menudo del intestino (**B**) y del sistema urinario, asociados a menudo con un pronóstico extremadamente malo. **C** y **D**, Fenotipo de SIC con progresión rápida a dilatación intestinal (\pm uréter/vejiga urinaria) e insuficiencia intestinal, a menudo debido a una gastroenteritis citada en la anamnesis. Dilatación intestinal masiva (**C**) e histopatología asociada (**D**; corresponde al área del recuadro blanco en **C**) que muestra una neuropatía inflamatoria intensa (de predominio linfocítico) (por tanto, ganglionitis mientérica). Se usó una técnica inmunohistoquímica de fosfatasa alcalina-antifosfatasa alcalina con anticuerpos monoclonales específicos anti-CD8 para identificar un subgrupo de linfocitos T. **E** y **G**, Ejemplos de otro fenotipo del síndrome que puede observarse en pacientes que tienen unos síntomas leves e inespecíficos más insidiosos con progresión a SIC clásica con el tiempo. **E**, Abdomen con distensión marcada en un varón de 32 años que presentaba episodios suboclusivos después de varios años de síntomas inespecíficos (similares a dispepsia/síndrome de intestino irritable). Obsérvese los niveles hidroaéreos evidentes detectables en decúbito en las radiografías simples de abdomen anteroposterior (**F**) y lateral (**G**). (**A**, De Shen O, Schimmel MS, Eitan R, et al: Prenatal diagnosis of intestinal pseudoobstruction, *Ultrasound Obstet Gynecol* 29:229-231, 2007. **B-G**, De Di Nardo G, Di Lorenzo C, Lauro A, et al: Chronic intestinal pseudo-obstruction in children and adults: diagnosis and therapeutic options, *Neurogastroenterol Motil* 29:e12945, 2017.)

Tabla 358.3 Hallazgos en caso de seudoobstrucción

SEGMENTO GI	HALLAZGOS*
Motilidad esofágica	Anomalías en alrededor de la mitad de los casos de SIC, aunque en algunas series hasta en el 85% de los pacientes se observan anomalías Reducción de la presión del EEI Ausencia de relajación del EEI Cuerpo esofágico: ondas de baja amplitud, mala propagación, ondas terciarias, peristaltismo retrógrado, en ocasiones aperistaltismo
Vaciamiento gástrico	Puede estar retrasado
EGG	Puede haber taquigastria o bradigastria
MAD	Se observa hipomovilidad antral posprandial y se correlaciona con el retraso del vaciamiento gástrico Subtipo miopático: contracciones de baja amplitud, <10-20 mmHg Subtipo neuropático: las contracciones están descoordinadas, desorganizadas La respuesta a la alimentación está ausente El CMM en ayunas está ausente, o el CMM se propaga de forma anómala
Colónico	Ausencia de reflejo gástrico porque no aumenta la motilidad en respuesta a una comida
MAR	Reflejo inhibitorio rectoanal (RIRA) normal

*Los hallazgos pueden variar según el segmento o segmentos del tubo digestivo afectados.

CMM, complejo motor migratorio; EEI, esfínter esofágico inferior; EGG, electrogastrografía; GI, gastrointestinal; MAD, manometría antroduodenal; MAR, manometría anorrectal; SIC, seudoobstrucción intestinal crónica.

De Steffen R: Gastrointestinal motility. En Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors: *Pediatric gastrointestinal and liver disease*, ed 3, Philadelphia, 2006, WB Saunders, p. 66.



Fig. 358.2 Fotografía de un niño con seudoobstrucción intestinal crónica que mejoró clínicamente después de la realización de una ileostomía. Recibe alimentación enteral a través de su sonda de alimentación yeyunal, mientras que su sonda de gastrostomía se mantiene para facilitar el drenaje. (De Bitton S, Markowitz JF: *Ulcerative colitis in children and adolescents*. En Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors: *Pediatric gastrointestinal and liver disease*, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 44.3.)

Este sobrecrecimiento puede asociarse con estatorrea y malabsorción. La octreotida (un análogo de la somatostatina de acción prolongada) se ha usado en dosis bajas para tratar el sobrecrecimiento bacteriano intestinal. Los pacientes con síntomas de acidosis péptica se tratan con supresores del ácido. Muchos pacientes con SIC se benefician de una gastrostomía y algunos

de enterostomías descompresivas (fig. 358.2). La colectomía con anastomosis ileorrectal es beneficiosa si el intestino grueso es el lugar primario de la anomalía de la motilidad. El trasplante intestinal puede ser beneficioso en pacientes seleccionados con SIC. El pronóstico es mejor cuando no hay afectación del tracto urinario y en los pacientes con etiología neuropáticas respecto a los trastornos miopáticos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

358.2 Encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

La encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial (ENGIM) es una enfermedad multisistémica autosómica recesiva que se manifiesta inicialmente en forma de trastornos gastrointestinales graves; las manifestaciones neurológicas suelen producirse más tarde y al principio pueden ser sutiles o asintomáticas.

Este trastorno se debe a una mutación en el gen nuclear de ADN *TYMP* que codifica a la timidina fosforilasa, dando lugar a anomalías en la comunicación intergenómica, con la consiguiente inestabilidad del ADN mitocondrial (algunos pacientes tienen mutaciones de *POLG1*). Existen al menos 50 mutaciones individuales con una escasa correlación entre genotipo y fenotipo, y manifestaciones variables dentro de cada familia. En el 30% de las familias se detecta consanguinidad.

Afecta tanto a las mujeres como a los varones y suele diagnosticarse en la segunda o tercera décadas de la vida (promedio de edad: 18 años; intervalo: 5 meses-35 años). Suele debutar alrededor de los 12 años, pero a menudo hay un retraso en el diagnóstico de 5-10 años.

La ENGIM se manifiesta *inicialmente* con síntomas gastrointestinales. La gravedad de la dismotilidad gastrointestinal y de la gastroparesia suele asociarse a saciedad precoz, vómitos posprandiales, seudoobstrucción episódica, estreñimiento y dolor abdominal con calambres, que condicionan una caquexia significativa. Dada la edad de comienzo, la asociación de vómitos, saciedad precoz y caquexia hacen que el diagnóstico se confunda con un trastorno de la alimentación.

En la mayoría de los casos, tras la aparición de los síntomas gastrointestinales aparece ptosis, oftalmoplejía externa progresiva, hipoacusia, miopatía y neuropatías periféricas. Estas últimas pueden ser desmielinizantes o de un tipo desmielinizante axonal mixto manifestándose como debilidad, ausencia o disminución de los reflejos tendinosos profundos y parestesias. La leucoencefalopatía inicialmente es asintomática y se observa en la RM en forma de lesiones parcheadas, localizadas fundamentalmente en la corteza, aunque también puede verse afectados los ganglios basales y el tronco encefálico. A la larga, las lesiones del sistema nervioso central se vuelven difusas y confluyen. Un pequeño número de pacientes desarrolla deterioro cognitivo o demencia.

El diagnóstico viene sugerido por la constelación de síntomas gastrointestinales y neurológicos, junto con acidosis láctica, fibras rojas rasgadas y fibras con déficit de citocromo C oxidasa en la mayoría de las muestras de biopsia muscular de los afectados. La reducción de la actividad de la enzima timidina fosforilasa y la elevación de la concentración plasmática de timidina y desoxiuridina suelen ser diagnósticas; se recomienda el análisis genético de la mutación de otros genes (*POLG1*).

El tratamiento se dirige al aporte nutritivo suficiente y en evitar las complicaciones infecciosas y de las carencias nutricionales. La domperidona se ha usado para las náuseas y vómitos, los antibióticos para el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, la amitriptilina o la gabapentina para el dolor neuropático y la alimentación parenteral para el soporte nutricional. Los opiáceos y muchos fármacos que afectan a la motilidad intestinal o a la función mitocondrial deben evitarse. En un pequeño número de pacientes ha tenido éxito el trasplante de células pluripotenciales.

El pronóstico global no es bueno, y pocos de los afectados sobreviven hasta la cuarta o quinta década de vida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

358.3 Encopresis y estreñimiento funcional

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

El estreñimiento se define como un retraso o dificultad de la defecación que se prolonga durante más de un mes y cuya intensidad es suficiente para

Tabla 358.4 Criterios diagnósticos de Roma IV para los trastornos de la defecación en neonatos y niños pequeños

TGIF	RANGO DE EDAD	REQUISITOS DE LOS CRITERIOS	CRITERIOS
Estreñimiento funcional	Todos los grupos pediátricos	Debe incluir 1 mes de ≥ 2 de los siguientes en lactantes de hasta 4 años: En niños que han adquirido la continencia, se pueden usar los siguientes criterios adicionales:	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 2 defecaciones semanales • Antecedentes de retención fecal excesiva • Antecedentes de defecaciones difíciles/dolorosas • Antecedentes de unas heces de gran diámetro • Presencia de una gran masa fecal en el recto • ≥ 1 episodio de incontinencia semanal después de haber adquirido la continencia • Antecedentes de unas heces de gran diámetro que pueden obstruir el inodoro

TGIF, trastornos gastrointestinales funcionales.

Modificada de Benning MA, Faure C, Hyman PE, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler, *Gastroenterology* 150:1443–1455, 2016.**Tabla 358.5** Criterios diagnósticos de Roma IV para los trastornos de la defecación en niños y adolescentes

	RANGO DE EDAD	REQUISITOS DE LOS CRITERIOS	CRITERIOS
Estreñimiento funcional	Edad del desarrollo ≥ 4 años	Debe incluir ≥ 2 de los siguientes ≥ 1 /sem durante ≥ 1 mes con criterios insuficientes para diagnosticar un síndrome de intestino irritable	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 2 defecaciones semanales en el inodoro • ≥ 1 episodio semanal de incontinencia fecal • Antecedentes de postura retentiva o de retención voluntaria excesiva de las heces • Antecedentes de defecaciones difíciles/dolorosas • Presencia de una gran masa fecal en el recto • Antecedentes de unas heces de gran diámetro que pueden obstruir el inodoro • Después de una evaluación apropiada, los síntomas no se pueden explicar por completo por otro cuadro médico
Incontinencia fecal no retentiva	Edad del desarrollo ≥ 4 años	Antecedentes ≥ 1 m de los siguientes síntomas:	<ul style="list-style-type: none"> • Defecación en lugares inapropiados para el contexto sociocultural • Ausencia de datos de retención fecal • Después de una evaluación apropiada, los síntomas no se pueden explicar por completo por otro cuadro médico

Modificada de Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent, *Gastroenterology* 150:1456–1468, 2016.

causar molestias al paciente. Otro enfoque de la definición puede consultarse en los criterios de Roma en las tablas 358.4 y 358.5. El estreñimiento funcional, también denominado estreñimiento idiopático o retención fecal, se puede diferenciar del estreñimiento secundario por causas orgánicas en función de la anamnesis y la exploración física. Al contrario que en las malformaciones anorrectales y la enfermedad de Hirschsprung, el estreñimiento funcional típico comienza tras el periodo neonatal. Por lo general, existe una retención intencionada o subconsciente de las heces. La evolución crónica suele precederse de un episodio agudo, que puede ser un factor estresante social, como el inicio del control de esfínteres, el nacimiento de un hermano, el comienzo de la guardería o el maltrato, o también un cambio dietético de la leche materna a la leche de vaca, debido al cambio de la proporción proteínas:carbohidratos, o a una alergia a la leche de vaca. Aunque se ha sospechado que el hierro causa los problemas con el estreñimiento relacionado con la leche de vaca, esto no se ha demostrado o sustanciado en todos los casos. Las heces se vuelven más duras, de menor volumen y difíciles de expulsarse, lo que causa irritación anal y, a menudo, una fisura anal. En los niños pequeños, un entrenamiento coercitivo o demasiado precoz es un factor que puede iniciar un patrón de retención fecal. En los niños mayores, el estreñimiento retentivo puede desarrollarse después de entrar en un contexto donde la defecación es incómoda, como la escuela. Debido a que la defecación es dolorosa, se desarrolla una retención voluntaria de las heces para evitar el estímulo doloroso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cuando los niños tienen urgencia por defecar, las conductas típicas son la contracción de los músculos glúteos con rigidez de las piernas mientras están tumbados, o agarrándose a un mueble cuando están de pie. Algunos se ponen en cuclillas o se esconden esperando a que se les pase el estímulo para defecar. La urgencia por defecar se va pasando a medida que el recto va acomodando su contenido. A medida que cada vez hay que expulsar un volumen mayor de heces, se establece un círculo vicioso de retención. Los cuidadores pueden malinterpretar estas actividades como esfuerzos para defecar, pero es una conducta retentiva. Suele haber antecedentes de sangre

en las heces al eliminar una deposición de gran volumen. Los hallazgos sugestivos de una enfermedad subyacente son retraso del crecimiento, pérdida de peso, dolor abdominal, vómito o fistula o fisura anales persistentes.

En el estreñimiento funcional, la encopresis diurna es frecuente. La encopresis se define como la defecación voluntaria o involuntaria en lugares inapropiados, al menos una vez al mes durante 3 meses consecutivos, una vez que se ha alcanzado una edad cronológica o de desarrollo de 4 años. La **encopresis** no se diagnostica cuando el comportamiento es exclusivamente el resultado de los efectos directos de una sustancia (p. ej., laxantes) o de un proceso médico general (salvo a través de un mecanismo que suponga estreñimiento). La encopresis se divide en retentiva (con estreñimiento e incontinencia por sobreflujo), que supone el 65–95% de los casos, y no retentiva (sin estreñimiento e incontinencia por sobreflujo). La **incontinencia fecal no retentiva** se define como la ausencia de datos de retención fecal (impactación), ≥ 1 episodio por semana en el mes previo, o la defecación en lugares inapropiados según el contexto social en un niño que previamente había logrado el control de esfínteres y sin datos de procesos anatómicos, inflamatorios, metabólicos, endocrinos o neoplásicos que pudieran explicar los síntomas. La encopresis puede persistir desde la lactancia en adelante (primaria) o puede aparecer después de que se haya logrado un hábito de defecación satisfactorio (secundaria). Los criterios de Roma actualizados (IV) diferencian entre lactantes/niños pequeños y niños mayores que han logrado el control de esfínteres frente a los que no lo han logrado, con fines de valoración práctica.

DIAGNÓSTICO

La exploración física a menudo pone de manifiesto un gran volumen de heces palpables en el área suprapública; la exploración rectal revela la presencia de una ampolla rectal dilatada llena de heces con una prueba de sangre oculta en heces negativa. Los niños con encopresis acuden a menudo porque manchan la ropa interior y muchos padres piensan al principio que se trata de diarrea, más que de estreñimiento. En la **encopresis retentiva** son frecuentes las quejas de dificultad para la defecación, dolor abdominal o rectal, trastornos del apetito con un crecimiento alterado, e incontinencia urinaria (diurna,



Fig. 358.3 Enema de bario en un niño de 14 años con estreñimiento grave. La gran dilatación del recto y del colon distal es típica del megacolon funcional adquirido.

nocturna, o ambas). Los niños presentan a menudo defecaciones de gran volumen que obstruyen el inodoro. También pueden presentar posturas de retención o infecciones urinarias recurrentes. La **encopresis no retentiva** es más frecuente que se produzca como un síntoma solitario y suele tener una etiología psicológica primaria subyacente. Los niños con encopresis pueden bajar su rendimiento escolar, o incluso su asistencia a la escuela, debido al desprecio de sus compañeros de escuela por el olor que desprenden.

También se debe tener en cuenta la localización del ano respecto a las referencias anatómicas perineales en función del sexo. Esto se expresa como el **índice anogenital**, y puede calcularse cuando es necesario. Este índice se determina por la distancia en centímetros desde la vagina o el escroto al coccix y su valor normal es de $0,39 \pm 0,09$ en mujeres y de $0,56 \pm 0,2$ en varones. La presencia de un mechón de pelo o un hoyuelo sobre la columna vertebral o la incapacidad de desencadenar el reflejo cremastérico o la contracción anal sugieren una mielopatía. Se puede sospechar una diastematomielia por la ausencia o disminución de los reflejos de las extremidades inferiores. Las **lesiones de la médula espinal** pueden asociarse a anomalías de la piel suprayacente. Los síntomas del tracto urinario consisten en infección recurrente del mismo y enuresis. Los niños sin indicios de anomalías en la exploración física rara vez precisan una evaluación radiológica.

En los pacientes con estreñimiento refractario al tratamiento debe considerarse la realización de pruebas especiales para descartar trastornos como hipotiroidismo, hipocalcemia, saturnismo, enfermedad celíaca y patología gastrointestinal neuromuscular (**tabla 358.6**). Los estudios de tránsito colónico con marcadores radiopacos o técnicas de gammagrafía pueden ser de cierta utilidad. Algunos niños seleccionados pueden beneficiarse de una RM de la médula para identificar alteraciones intramedulares, estudios de motilidad para detectar miopatías o anomalías intestinales neuropáticas subyacentes, o un enema baritado para identificar anomalías estructurales. En pacientes con estreñimiento funcional grave, los enemas de contraste hidrosolubles revelan la presencia de un megorrectosigma (**fig. 358.3**). Los estudios sobre la motilidad anorrectal pueden mostrar un patrón de contracción paradójica del esfínter anal externo durante la defecación, que puede tratarse con modificación de la conducta y con la información proporcionada por el paciente. La motilidad del colon puede guiar el tratamiento en los casos refractarios, y puede poner de manifiesto problemas segmentarios que requerirían una intervención quirúrgica.

Tabla 358.6 Clasificación de Londres de la patología neuromuscular

1. Neuropatías
 - 1.1 Ausencia de neuronas
 - 1.1.1 Aganglionosis*
 - 1.2 Disminución del número de neuronas
 - 1.2.1 Hipoganglionosis
 - 1.3 Aumento del número de neuronas
 - 1.3.1 Ganglioneuromatosis†
 - 1.3.2 DNI, tipo B‡
 - 1.4 Neuropatía degenerativa§
 - 1.5 Neuropatías inflamatorias
 - 1.5.1 Ganglionitis linfocítica¶
 - 1.5.2 Ganglionitis eosinofílica
 - 1.6 Contenido anormal de neuronas
 - 1.6.1 Inclusiones nucleares intraneuronales
 - 1.6.2 Megamitocondrias
 - 1.7 Codificación neuroquímica anormal**
 - 1.8 Inmadurez relativa de las neuronas
 - 1.9 Glía entérica anormal
 - 1.9.1 Aumento del número de la glía entérica
2. Miopatías
 - 2.1 Malformaciones de la muscular propia††
 - 2.2 Degeneración de las células musculares
 - 2.2.1 Leiomiotipatía degenerativa/#
 - 2.2.2 Leiomiotipatía inflamatoria
 - 2.2.2.1 Leiomiositis linfocítica
 - 2.2.2.2 Leiomiositis eosinofílica
 - 2.3 Hiperplasia/hipertrofia muscular
 - 2.3.1 Hiperplasia de la musculatura de la mucosa
 - 2.4 Contenido anormal de miocitos
 - 2.4.1 Anomalías de las proteínas de los filamentos
 - 2.4.1.1 Miopatía de alfa-actina§§
 - 2.4.1.2 Miopatía de desmina
 - 2.4.2 Cuerpos de inclusión
 - 2.4.2.1 Cuerpos de poliglucosano
 - 2.4.2.2 Anfotílica
 - 2.4.2.3 Megamitocondrias¶¶
 - 2.5 Anomalías del tejido de sostén
 - 2.5.1 Desmosis atrófica***
 3. Anomalías de las CIC (mesenquimopatía entérica)
 - 3.1 Redes de CIC anormales†††

CIC, células intersticiales de Cajal; DNI, displasia neuronal intestinal.

*Puede incluir casos raros de hipoganglionosis hipoplásica grave no-enfermedad de Hirschsprung con intervalos intergangliónicos largos (aganglionosis zonal).

†Aunque las neuronas no se han cuantificado formalmente, se observan aumentos marcados de neuronas desorganizadas.

‡Puede incluir un retraso de la maduración neuronal.

§Puede producirse con o sin pérdida neuronal, pero es mejor considerarla una entidad distinta.

||Puede ocurrir con degeneración y/o pérdida neuronal; la epitelioganglionitis es una variante.

**Incluye la pérdida de neurotransmisores (p. ej., reducción o ausencia de la expresión) o la pérdida de un subgrupo funcional de nervios definidos neuroquímicamente (v. el texto).

††Incluye la ausencia, fusión o capas de músculo adicionales.

††La miopatía de las vísceras huecas puede diagnosticarse en casos familiares con otras características fenotípicas típicas; la miopatía con actividad autófágica y la miopatía con coloración rosada con apireamiento nuclear son variantes raras en las que los hallazgos degenerativos son menos evidentes.

§§La deficiencia de alfa-actina del músculo liso es la mejor descrita, aunque se han publicado deficiencias de otras proteínas relacionadas con el aparato contráctil de los miocitos.

¶¶La encefalomiotipatía neurogastrointestinal mitocondrial causa un aspecto predominantemente degenerativo sobre todo en el músculo longitudinal.

***La ausencia de soporte de tejido conjuntivo se ha descrito casi exclusivamente en el colon.

†††CIC generalmente disminuidas o ausentes, aunque también se ha descrito una morfología anormal.

De Knowles CH, De Giorgio R, Kapur RP, et al: The London classification of gastrointestinal neuromuscular pathology: report on behalf of the Gastro 2009 International Working Group, Gut 59:882–887, 2010, Table 1, p. 883.

Tabla 358.7 Fármacos y dosis recomendadas para la desimpactación

MEDICACIÓN	EDAD	DOSIS
DESIMPACTACIÓN FECAL RÁPIDA		
Supositorios de glicerina	Lactantes y niños que empiezan a andar	
Enema de fosfato	<1 año	60 ml
	>1 año	6 ml/kg peso, hasta 135 ml, dos veces
DESIMPACTACIÓN ORAL LENTA EN NIÑOS MAYORES		
<i>En 2-3 días</i>		
Polietilenglicol con electrolitos		25 ml/kg/h, hasta 1.000 ml/h hasta la salida de líquidos claros por el ano
<i>En 5-7 días</i>		
Polietilenglicol sin electrolitos		1,5 g/kg/día durante 3 días
Leche de magnesia		2 ml/kg dos veces al día durante 7 días
Aceite mineral		3 ml/kg dos veces al día durante 7 días
Lactulosa o sorbitol		2 ml/kg dos veces al día durante 7 días

De Loening-Baucke V: Functional constipation with encopresis. En Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors: *Pediatric gastrointestinal and liver disease*, ed 3, Philadelphia, 2006, WB Saunders, p. 183.

Tabla 358.8 Fármacos y dosis sugeridos para el tratamiento de mantenimiento del estreñimiento

MEDICACIÓN	EDAD	DOSIS
DOSIS HABITUALES PARA TRATAMIENTO A LARGO PLAZO (AÑOS)		
Leche de magnesia	>1 mes	1-3 ml/kg/día dividido en 1-2 dosis
Aceite mineral	>12 meses	1-3 ml/kg/día dividido en 1-2 dosis
Lactulosa o sorbitol	>1 mes	1-3 ml/kg/día dividido en 1-2 dosis
Polietilenglicol 3350 (MiraLAX)	>1 año	0,7 g/kg/día (máx., 17,5 g/día)
PARA TRATAMIENTO A CORTO PLAZO (MESES)		
Senna en jarabe, comprimidos	1-5 años	5 ml (1 comprimido) con el desayuno, máximo de 15 ml/día
	5-15 años	2 comprimidos con el desayuno, máximo de 3 comprimidos/día
Enemas de glicerina	>10 años	20-30 ml/día (½ glicerina y ½ salino fisiológico)
Supositorios de bisacodilo	>10 años	10 mg/día

De Loening-Baucke V: Functional constipation with encopresis. En Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors: *Pediatric gastrointestinal and liver disease*, ed 3, Philadelphia, 2006, WB Saunders, p. 185.

Entre las complicaciones de la encopresis retentiva están la incontinencia urinaria diurna y nocturna, la retención urinaria, las infecciones urinarias, la megacistitis y en raras ocasiones el megacolon tóxico.

TRATAMIENTO

El tratamiento del estreñimiento funcional y la encopresis consiste en educar al paciente, aliviar el fecalomma y ablandar las heces. Los progenitores deben comprender que el ensuciamiento, asociado con incontinencia por rebosamiento, está relacionado con la pérdida de la sensibilidad normal y no es un acto voluntario. A menudo, para lograr un hábito intestinal regular resulta útil establecer un programa de entrenamiento intestinal habitual y la adopción de una dieta blanda. Además, a los progenitores y cuidadores se les debe enseñar para que no respondan al ensuciamiento con medidas de represalias o castigos, ya que lo más probable es que los niños se enojen, se avergüencen o se resistan a la intervención. Desde el principio, hay que enseñar a los padres a recompensar a los niños que cumplen los regímenes intestinales y que eviten el esfuerzo defecatorio.

Cuando la exploración física revela la presencia de un fecalomma, suele ser necesario un enema para eliminarlo, al tiempo que se administran laxantes como medicación de mantenimiento. Entre los regímenes típicos se incluye el empleo de preparaciones de polietilenglicol, lactulosa o aceite mineral ([tablas 358.7 y 358.8](#)). Debe evitarse el uso prolongado de estimulantes, como la senna o el bisacodilo.

El cumplimiento puede desvanecerse y ante los fracasos de estas estrategias terapéuticas convencionales es preciso adoptar medidas más intensivas. En los niños con trastornos conductuales o psiquiátricos evidentes, se recomienda la participación de un psicólogo o un tratamiento conductista (p. ej., programas de conducta y de retroalimentación). Por lo general, el tratamiento de mantenimiento continúa hasta que se haya establecido un patrón intestinal regular y la asociación de dolor con la expulsión de heces se haya abolido.

En los niños con diarrea crónica o síndrome de intestino irritable, en el que la ansiedad y el estrés tienen un papel importante, la reducción del estrés y las estrategias de afrontamiento pueden tener un cometido importante para

la encopresis. Las técnicas de relajación, la inoculación de estrés, las técnicas assertivas y los procedimientos generales para el tratamiento del estrés pueden ser de ayuda y la participación de especialistas en salud conductual es útil.

La neuroestimulación (transcutánea o implante sacro) y la fisioterapia pélvica son enfoques novedosos que se utilizan en pacientes con estreñimiento refractorio a la medicación. Los niños con problemas medulares pueden tratarse satisfactoriamente con volúmenes pequeños de líquidos introducidos a través de una cecostomía o una sonda sigmaidea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

358.4 Megacolon agangliónico congénito (enfermedad de Hirschsprung)

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

La enfermedad de Hirschsprung, o megacolon agangliónico congénito, es un trastorno del desarrollo (neurocristopatía) del sistema nervioso entérico, caracterizado por la ausencia de células ganglionares en los plexos submucoso y mientérico. Es la causa más frecuente de obstrucción intestinal inferior en los recién nacidos, con una incidencia global de 1 de cada 5.000 nacidos vivos. La proporción varones:mujeres es de 4:1 en la enfermedad de segmento corto y cercana a 2:1 en la aganglionosis colónica total. La prematuridad es infrecuente.

En la enfermedad de segmento largo, la incidencia familiar es mayor. La enfermedad de Hirschsprung puede asociarse a otros defectos congénitos, como los síndromes de Down, Joubert, Goldberg-Shprintzen, Smith-Lemli-Opitz, Shah-Wardenburg, de hipoplasia del cabello-cártílago, neoplasias endocrinas múltiples tipo 2 (MEN 2), neurofibromatosis, neuroblastoma y de hipoventilación congénita («ciclo de Ondina»), así como con anomalías urogenitales y cardiovasculares. Se ha observado la enfermedad de Hirschsprung en individuos con síndrome de Prader-Willi y criptocleidofaringe.

Tabla 358.9 Características distintivas de la enfermedad de Hirschsprung y el estreñimiento funcional

VARIABLE	FUNCIONAL	ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG
ANAMNESIS		
Inicio del estreñimiento	Después de los 2 años de edad	Al nacer
Encopresis	Frecuente	Muy raro
Retraso del crecimiento	Infrecuente	Possible
Enterocolitis	No	Possible
Entrenamiento forzado de la continencia	Habitual	No
EXPLORACIÓN		
Distensión abdominal	Infrecuente	Frecuente
Escasa ganancia de peso	Raro	Frecuente
Recto	Lleno de heces	Vacio
Exploración rectal	Heces en el recto	Defecación explosiva
Malnutrición	No	Possible
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS		
Manometría anorrectal	Relajación del esfínter anal interno	Ausencia de relajación del esfínter anal interno
Biopsia rectal	Normal	Ausencia de células ganglionares, aumento de la tinción con acetilcolinesterasa
Enema opaco	Gran cantidad de heces, ausencia de zona transicional	Zona de transición, retraso de la evacuación (>24 h)

De Imseis E, Gareipy C: Hirschsprung disease. En Walker WA, Goulet OJ, Kleinman RE, et al, editors: *Pediatric gastrointestinal disease*, ed 4, Hamilton, ON, 2004, BC Decker, p. 1035.

chsprung en asociación con microcefalia, retraso mental y facies anómala, así como con autismo, paladar hendido, hidrocefalia y micrognatia.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La enfermedad de Hirschsprung se debe a una ausencia de las células ganglionares de la pared intestinal, que se extiende proximalmente y de forma continua desde el ano hasta una distancia variable. La ausencia de la inervación neural se debe a una interrupción de la migración neuroblástica desde el intestino proximal al distal. La falta de los plexos mientérico y submucoso provoca una relajación inadecuada de la pared intestinal y una hipertonia de la misma, lo que puede causar obstrucción intestinal.

Este trastorno suele ser esporádico, aunque se ha demostrado que presenta patrones de herencia dominante y recesiva en grupos familiares. Se han identificado defectos genéticos en múltiples genes que codifican proteínas de la vía de señalización RET (*RET*, *GDNF* y *NTN*) y que se hallan implicados en la vía del receptor de tipo B de endotelina (EDN) (*EDNRB*, *EDN3* y *EVE-1*). Ciertas formas sindrómicas de la enfermedad de Hirschsprung se han asociado con los genes *L1CAM*, *SOX10* y *ZFHX1B* (antiguo *SIP1*).

En el 80% de los pacientes el segmento aganglionico se limita a la región rectosigmoidea. Alrededor del 10-15% de los pacientes tienen una enfermedad de segmento largo, que se define como una enfermedad proximal al colon sigmoide. La aganglionosis intestinal total es infrecuente y supone alrededor del 5% de los casos. Las pruebas histológicas revelan la ausencia de los plexos de Meissner y Auerbach, y unos fascículos nerviosos hipertróficos con concentraciones altas de acetilcolinesterasa entre las capas musculares y en la submucosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Hirschsprung suele diagnosticarse en el periodo neonatal, debido a un cuadro de distensión abdominal, incapacidad de expulsar el meconio y vómitos o aspirado del contenido gástrico bilioso, con intolerancia de las tomas. En el 99% de los lactantes a término sanos, la expulsión del meconio se produce durante las primeras 48 horas de vida. La enfermedad debe sospecharse en cualquier lactante a término (la enfermedad es poco frecuente en los lactantes prematuros) con retraso de la defecación. Algunos lactantes expulsan el meconio con normalidad, aunque más tarde presentan una historia de estreñimiento crónico. Dado que la enfermedad de Hirschsprung se suele diagnosticar en fases tempranas de su evolución, el fallo de medro, asociado a hipoproteinemia por una enteropatía perdedora de proteínas, es una presentación menos frecuente, aunque se sabe que ocurre. Los lactantes con lactancia materna pueden presentar un cuadro menos grave que los alimentados con biberón.

La incapacidad para el tránsito de las heces causa una dilatación del intestino proximal y distensión abdominal. A medida que el intestino se dilata, la presión intraluminal aumenta, disminuye el flujo sanguíneo y se deteriora la barrera mucosa. La estasis permite la proliferación bacteriana, que puede causar una enterocolitis (*Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, anaero-



Fig. 358.4 Proyección lateral de un enema de bario en una niña de 3 años con enfermedad de Hirschsprung. El segmento distal aganglionar es estrecho, con un intestino ganglionar normal distendido por encima.

bios, coliformes) asociada con diarrea, hipersensibilidad dolorosa intestinal, sepsis y signos de obstrucción intestinal. Los *signos de alerta* en el periodo neonatal en tal caso consisten en obstrucción intestinal neonatal, perforación intestinal, retraso de la expulsión del meconio, distensión abdominal aliviada mediante estimulación con tacto rectal o con enemas, estreñimiento crónico grave y enterocolitis. Para reducir la morbilidad y mortalidad, es esencial reconocer de forma precoz la enfermedad de Hirschsprung antes del inicio de la enterocolitis.

En pacientes de más edad, este trastorno debe distinguirse de otras causas de distensión abdominal y estreñimiento crónico (v. **tablas 358.6 y 358.9** y

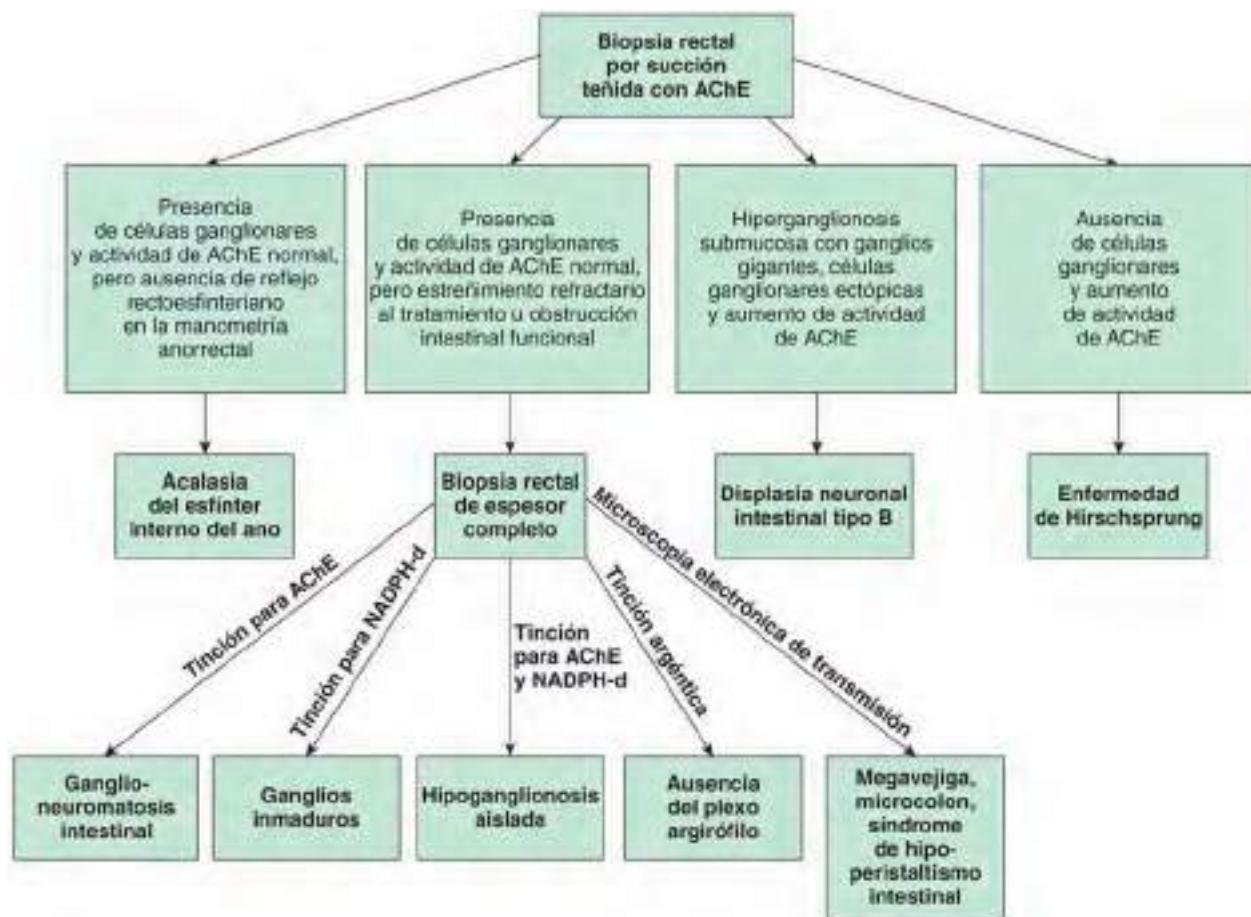


Fig. 358.5 Algoritmo diagnóstico para el estudio del estreñimiento crónico y la obstrucción intestinal funcional en neonatos y niños pequeños. AChE, acetilcolinesterasa; NADPH-d, dinucleótido de nicotinamida-adenina fosfato diaforasa. (De Friedmacher F, Puri P: Classification and diagnostic criteria of variants of Hirschsprung's disease, Pediatr Surg Int 29:855-872, 2013, Fig. 1.)

(figs. 358.4 y 358.5). A menudo, la historia clínica revela una dificultad para la defecación, que comienza en la lactancia y responde mal al tratamiento médico. El fallo de medro no es infrecuente. No suele haber incontinencia fecal, urgencia para defecar ni conductas de retención fecal. La distensión abdominal significativa es infrecuente en el estreñimiento no relacionado con la enfermedad de Hirschsprung, al igual que los vómitos. El abdomen es timpánico y aparece distendido, con una gran masa fecal palpable en el abdomen inferior izquierdo. La exploración rectal muestra un ano situado en una posición normal que permite la entrada del dedo con facilidad, pero resulta estrecho a la palpación. El recto suele estar vacío de heces y cuando se retira el dedo, puede haber una expulsión explosiva de heces y gas fétidos. Las heces, cuando se expulsan, pueden estar en forma de pequeñas bolas, tener un aspecto de cinta o una consistencia fluida, a diferencia de las heces voluminosas que se observan en los pacientes con estreñimiento funcional. Los episodios intermitentes de obstrucción intestinal por las heces retenidas pueden asociarse con dolor y fiebre. Puede haber una retención urinaria con dilatación vesical o hidronefrosis, debido a una compresión urinaria.

En los recién nacidos, el diagnóstico diferencial incluye el síndrome de tapón meconial, el ileo meconial y la atresia intestinal. En los pacientes de más edad, debe considerarse la **tríada de Currarino** (malformaciones anorrectales: ano ectópico, estenosis anal, ano imperforado; anomalías del hueso sacro: hipoplasia, segmentación defectuosa; y masas presacras: meningocelos anteriores, teratoma, quiste).

DIAGNÓSTICO

Las biopsias rectales por succión son las pruebas de referencia para diagnosticar la enfermedad de Hirschsprung (v. fig. 358.5). El material de biopsia debería contener una cantidad adecuada de submucosa para evaluar la presencia de células ganglionares. La biopsia rectal se deberá obtener a más de 2 cm de la línea dentada para evitar tomar la biopsia en el área normal de hiperganglionosis, que es de 3-17 mm. Se puede teñir la muestra de biopsia en busca de acetilcolinesterasa, que facilita la interpretación. Los pacientes con aganglionosis muestran un mayor número de fascículos nerviosos hiper-

trofiados, que se tiñen positivamente para acetilcolinesterasa con ausencia de células ganglionares. La tinción con calretinina puede proporcionar el diagnóstico de enfermedad de Hirschsprung cuando no es suficiente con la tinción de acetilcolinesterasa.

La manometría anorrectal mide la presión del esfínter anal interno mientras se distiende un globo en el recto. En personas sanas, la distensión rectal inicia una relajación del esfínter anal interno (lo que se denomina reflejo inhibitorio rectoanal [RIRA]). En los pacientes con enfermedad de Hirschsprung, el esfínter anal interno no se relaja con la distensión rectal y el RIRA está ausente. Aunque la sensibilidad y la especificidad pueden variar ampliamente, en manos expertas, la prueba puede ser bastante sensible. Sin embargo, la prueba puede ser difícil de realizar en lactantes pequeños desde el punto de vista técnico. Una respuesta normal en la evaluación manométrica descarta el diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung; una respuesta equívoca o paradójica requiere una nueva motilidad o biopsia rectal. La sensibilidad y especificidad de la manometría anorrectal superan el 90%.

Lo más probable es que un enema de bario sin preparación intestinal ayude al diagnóstico en los niños mayores de 1 mes, porque el segmento ganglionar proximal podría no presentar una dilatación significativa en las primeras semanas de vida. Los signos clásicos se basan en la presencia de una zona estrecha de transición abrupta entre el colon proximal normal dilatado y un segmento distal aganglionar obstruido de menor calibre. En ausencia de este hallazgo, se debe comparar el diámetro del recto con el del colon sigmoide, porque un diámetro rectal que sea igual o menor que el colon sigmoide sugiere una enfermedad de Hirschsprung. La evaluación radiológica debe realizarse sin preparación previa (*enema con contraste sin preparación*) para evitar la dilatación transitoria del segmento aganglionar. Hasta en el 10% de los recién nacidos con enfermedad de Hirschsprung el estudio con contraste es normal. Esta prueba diagnóstica es más útil en la enfermedad que afecta al colon distal y, en particular, a la zona rectosigmoidea. Puede que no sea fácil identificar una zona de transición en la aganglionosis intestinal total. Son útiles las radiografías tomadas a las 24 horas para mostrar la retención de contraste (fig. 358.4). Si sigue habiendo una cantidad

significativa de bario en el colon, aumenta la sospecha de enfermedad de Hirschsprung, incluso si no se llega a identificar una zona de transición. La exploración con enema baritado es útil para determinar la extensión de la aganglionosis antes de la cirugía y para evaluar otras enfermedades que se presentan como una obstrucción del intestino inferior en el recién nacido. La sensibilidad (~70%) y la especificidad (~50-80%) del enema de bario para el diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung son menores que las de otros métodos. En el momento de la cirugía se puede realizar una biopsia rectal de espesor total para confirmar el diagnóstico y el grado de afectación, así como para diferenciar otros trastornos (v. [fig. 358.5](#)).

TRATAMIENTO

Una vez que se establece el diagnóstico, el tratamiento definitivo es la intervención quirúrgica. Antiguamente se realizaba una ostomía temporal, y la cirugía definitiva se difería hasta que el niño era mayor. En la actualidad, muchos lactantes se someten a un procedimiento de extracción (*pull-through*), salvo si existe una enterocolitis asociada u otras complicaciones; en tales casos suele requerirse una ostomía de descompresión.

Existen esencialmente tres opciones quirúrgicas. El primer procedimiento quirúrgico satisfactorio, descrito por Swenson, fue extirpar el segmento aganglionico y anastomosar el intestino proximal normal al recto, 1-2 cm por encima de la línea dentada. La operación es técnicamente difícil y dio lugar al desarrollo de otros dos procedimientos. Duhamel describió una técnica para crear un neorrecto, descendiendo un intestino con inervación normal por detrás del recto aganglionico. El neorrecto creado con este procedimiento tiene una mitad aganglionica anterior con sensibilidad normal y una mitad ganglionica posterior con propulsión normal. El procedimiento endorrectal que consiste en una extracción (*pull-through*), descrito por Soave, implica denudar la mucosa del recto aganglionico y pasar un segmento de colon con inervación normal a través del manguito muscular residual, para derivar el intestino patológico desde dentro. Los avances en la técnica han permitido realizar procedimientos de extracción endorrectales por laparoscopia en una sola intervención, que son el tratamiento de elección.

En la **enfermedad de Hirschsprung de segmento ultracorto**, denominada también **acalasia anal**, el segmento aganglionico se limita al esfínter interno. Los síntomas clínicos son similares a los de los niños con estreñimiento funcional. En la biopsia rectal por succión se encuentran células ganglionares, pero la manometría anorrectal es patológica, con incapacidad de relajación del esfínter anal interno en respuesta a la distensión rectal. El tratamiento actual, aunque sigue siendo controvertido, consiste en la inyección anal de toxina botulínica para relajar el esfínter anal, así como en la mietectomía anorrectal si está indicado.

La enfermedad de Hirschsprung de segmento largo, que afecta a la totalidad del colon y en ocasiones a parte del intestino delgado, representa un problema difícil. En la manometría anorrectal y la biopsia rectal por succión se encuentran signos de enfermedad de Hirschsprung, aunque los estudios radiológicos son difíciles de interpretar porque no se puede identificar una zona de transición colónica. La extensión de la aganglionosis puede determinarse de forma precisa mediante biopsia en el momento de la laparotomía. Cuando todo el colon es aganglionico, a menudo junto con una longitud del ileon terminal, el tratamiento de elección es la anastomosis ileal-anal conservando parte del colon aganglionico para facilitar la absorción de agua, lo que ayuda a que las heces adquieran consistencia.

El pronóstico de la enfermedad de Hirschsprung tratada mediante cirugía suele ser satisfactorio; la gran mayoría de los pacientes alcanzan la continencia fecal. Entre los problemas postoperatorios, hay que citar el estreñimiento, la enterocolitis recidivante, así como estenosis, prolapsos, abscesos perianales y pérdidas fecales. Algunos niños requieren una mietectomía o repetir el procedimiento de *pull-through*.

Se puede producir una **enterocolitis** asociada a la enfermedad de Hirschsprung en cualquier momento antes o después de la cirugía y es la causa principal de mortalidad en estos pacientes. La dismotilidad relacionada con la obstrucción parcial, la enfermedad subyacente, una alteración de la función inmunitaria y el microbioma intestinal también pueden contribuir a este proceso fisiopatológico. Una diarrea explosiva, maloliente y/o hemorrágica, la distensión abdominal, la salida explosiva del contenido rectal durante el tacto rectal, una hipoperfusión periférica, el letargo y la fiebre son signos de mal pronóstico. Los principios terapéuticos consisten en hidratación, descompresión proximal y distal (sonda nasogástrica, sonda rectal, irrigación rectal) y el uso de antibióticos de amplio espectro.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

358.5 Displasia neuronal intestinal

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

La displasia neuronal intestinal (DNI) corresponde a un grupo de distintas anomalías cuantitativas (hipo- o hiperganglionosis) y cualitativas (inmadurez o heterotopia de las células ganglionares) de los plexos mientérico y/o submucoso. El hallazgo histológico típico corresponde a una hiperganglionosis con presencia de ganglios gigantes. El tipo A es muy infrecuente y se caracteriza por la aplasia o hipoplasia congénita de la inervación simpática. Los pacientes debutan en el periodo neonatal precoz con episodios de obstrucción intestinal, diarrea y heces sanguinolentas. Este tipo corresponde a más del 95% de los casos, se caracteriza por malformación de los plexos parasympáticos submucoso y mientérico con ganglios gigantes y fibras nerviosas engrosadas, un incremento de la tinción de acetilcolinesterasa y células ganglionares aisladas en la lámina propia. La DNI de tipo B simula una enfermedad de Hirschsprung y los pacientes tienen estreñimiento crónico (v. [tabla 358.6](#) y [fig. 358.5](#)). Las manifestaciones clínicas consisten en distensión abdominal, estreñimiento y enterocolitis. Pueden hallarse afectadas varias longitudes del intestino (desde formas segmentarias hasta la totalidad del tracto intestinal). La DNI se ha observado de forma aislada y proximal a un segmento aganglionico. Otras manifestaciones intra- y extraintestinales están presentes en pacientes con DNI. Se ha descrito en todos los grupos de edad, sobre todo en la lactancia, pero también se ha observado en adultos que tenían un estreñimiento desde la infancia.

Algunos pacientes pueden tener también enfermedad de Hirschsprung, prematuridad, síndrome del colon izquierdo pequeño y síndrome de tapón meconial. Los estudios han identificado una deficiencia de sustancia P en pacientes con DNI. La DNI tipo A puede heredarse con un patrón familiar, autosómico recesivo. La mayoría de los casos de DNI tipo B son esporádicos, con una escasa agrupación familiar, lo que sugiere una herencia autosómica dominante.

El tratamiento incluye el del estreñimiento funcional y, si no tiene éxito, está indicada la cirugía.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

358.6 Síndrome de la arteria mesentérica superior (síndrome de Wilkie, síndrome del yeso corporal, síndrome de compresión duodenal arteriomesentérica)

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

El síndrome de la arteria mesentérica superior se debe a una compresión del tercer segmento del duodeno por la arteria contra la aorta. La malnutrición o los estados catabólicos pueden causar una disminución de grasa mesentérica, que colapsa el duodeno en un ángulo aortomesentérico estrechado. Otras etiologías son la compresión extraabdominal (p. ej., yeso corporal) y la tensión mesentérica, como se produce por una anastomosis en bolsa ileanal. La pérdida rápida de peso y la inmovilización son factores de riesgo.

Los síntomas consisten en epigastralgia intermitente, anorexia, náuseas y vómitos. Los factores asociados son la delgadez corporal, el reposo en cama prolongado, la cirugía abdominal y una lordosis lumbar exagerada. El cuadro puede iniciarse semanas después de un factor desencadenante, pero algunos pacientes tienen síntomas crónicos que no se logran diagnosticar. Un ejemplo clásico es el de un adolescente con bajo peso corporal que comienza a vomitar 1-2 semanas después de una cirugía o de la fusión raquídea. El diagnóstico puede retrasarse en el contexto de un trastorno de la alimentación.

El diagnóstico se establece con radiografías mediante la visualización de un corte en el duodeno justo a la derecha de la línea media, con dilatación proximal duodenal y con o sin dilatación gástrica. Aunque el tránsito esofago-gastro-duodenal sigue siendo un pilar del diagnóstico, otras modalidades como la TC, la angiorresonancia o la ecografía pueden ser más apropiadas si se sospechan otras etiologías, como un tumor maligno. La endoscopia alta debería plantearse para descartar una afeción intraluminal.

El tratamiento se centra en aliviar la obstrucción, mejorar la nutrición y corregir las anomalías hidroelectrolíticas asociadas. La colocación de los pacientes en decúbito lateral o prono aleja al duodeno de posibles estructuras obstructivas y permite reanudar la ingestión oral. Si la recolocación no alivia los síntomas, puede insertarse una sonda nasoyeyunal de nutrición enteral

pasado el punto de obstrucción o, si no se tolera, recurrir a la nutrición parenteral total. Este tratamiento tiene éxito en la inmensa mayoría de los casos, con la posible retirada de la sonda de alimentación una vez que se ha recuperado peso y que la tolerancia a la alimentación enteral por vía oral se ha restaurado de forma gradual y completa. En ocasiones, los pacientes con una evolución refractaria requieren cirugía para derivar la obstrucción.

AGRADECIMIENTO

Andrew Chu colaboró en la versión previa de este capítulo.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 359 Íleo, adherencias, invaginación y obstrucciones de asa cerrada

359.1 Íleo

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

El íleo es la incapacidad para el peristaltismo intestinal causada por la pérdida de la motilidad intestinal, sin signos de obstrucción mecánica. En la edad pediátrica, en la mayoría de los casos se asocia a cirugía abdominal o a infección (neumonía, gastroenteritis, peritonitis). El íleo también acompaña a anomalías metabólicas como uremia, hipopotasemia, hipercalcemia, hipermagnesemia o acidosis, o a la administración de ciertos fármacos, como los opiáceos, la vincristina, así como ciertos fármacos espasmolíticos, como la loperamida, usada durante los episodios de gastroenteritis.

Este trastorno se manifiesta con náuseas, vómitos, intolerancia a la alimentación, distensión abdominal con dolor asociado y retraso en la defecación y en la expulsión de gases intestinales. Los ruidos intestinales son mínimos o están ausentes, en contraste con la obstrucción mecánica inicial, en la que están hiperactivos. Las radiografías simples de abdomen muestran múltiples niveles hidroáreos por todo el abdomen. Por lo general, las radiografías seriadas no muestran la distensión progresiva como lo hacen en la obstrucción mecánica. Las radiografías con contraste, si se realizan, revelan un movimiento lento del bario a través de una luz permeable. El íleo posquirúrgico suele resolverse en menos de 72 horas.

El tratamiento del íleo implica la corrección de la anomalía subyacente, medidas sintomáticas de las enfermedades asociadas y reducción de las contribuciones iatrogénicas. Hay que detectar y corregir las anomalías electrolíticas, y los opiáceos, en caso de usarse, deben reducirse en función de la tolerancia. Se emplea descompresión nasogástrica cuando la distensión abdominal se asocia con dolor; las pérdidas de líquidos resultantes deben corregirse con soluciones cristalinas isotónicas. Los fármacos procinéticos, como la eritromicina, no se recomiendan de manera rutinaria. El desarrollo de antagonistas selectivos de los receptores periféricos de opioides, como la naltrexona, es prometedor como alternativa para reducir el íleo postoperatorio, pero no se dispone de datos en pacientes pediátricos.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

359.2 Adherencias

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

Las adherencias son bandas de tejido fibroso secundarias a una lesión peritoneal. Pueden comprimir órganos huecos y son una causa frecuente de obstrucción postoperatoria del intestino delgado. La mayoría son asintomáticas,

pero pueden aparecer problemas en cualquier momento desde la 2.^a semana del postoperatorio hasta años después tras la cirugía, con independencia de la extensión de esta. En un estudio, el riesgo de ingreso hospitalario a los 5 años debido a adherencias variaba según la zona operada (2,1% para el colon a 9,2% para el ileon) y el procedimiento (0,3% para la apendicectomía a 25% para la creación/cierre de ileostomía). El riesgo global era del 5,3%, excluida la apendicectomía, y del 1,1% cuando se incluía esta.

El diagnóstico se sospecha en pacientes con dolor abdominal, estreñimiento, vómitos y antecedentes de cirugía intraperitoneal. Las náuseas y los vómitos aparecen rápidamente tras el inicio del dolor. Al principio, los ruidos intestinales son hiperactivos y el abdomen está plano, mientras que a medida que se desarrolla el cuadro la dilatación intestinal produce distensión abdominal en la mayoría de los pacientes y los ruidos intestinales desaparecen. La fiebre y la leucocitosis son indicativos de necrosis intestinal y peritonitis. Las radiografías simples muestran características obstructivas, y puede ser necesario realizar una TC abdominal o estudios con contraste para definir la etiología.

El tratamiento consiste en descompresión nasogástrica, reposición intravenosa de líquidos y antibióticos de amplio espectro antes de la cirugía. El tratamiento conservador está contraindicado, a no ser que el paciente esté estable y presente signos de mejoría clínica. En los niños con obstrucción recidivante, la plicatura con fibrina de las asas intestinales adyacentes ha reducido el riesgo de problemas recidivantes. Las complicaciones a largo plazo son la infertilidad femenina, el fallo de medro y el dolor abdominal y/o pélvico crónico.

AGRADECIMIENTO

Andrew Chu, MD, colaboró en la versión previa de este capítulo.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

359.3 Invaginación

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

La invaginación ocurre cuando una porción del tubo digestivo se introduce en un segmento adyacente. Es la causa más frecuente de obstrucción intestinal entre los 5 meses y los 3 años de edad, y la urgencia abdominal más frecuente en niños menores de 2 años. El 60% de los pacientes tiene menos de 1 año, y el 80% de los casos ocurre antes de los 24 meses; es infrecuente en los recién nacidos. La incidencia es de 1-4/1.000 nacidos vivos. La proporción niños:níñas es de 3:1. Muchas invaginaciones del intestino delgado en el intestino delgado y algunas del colon en intestino delgado se reducen de forma espontánea, pero, si no se tratan, la invaginación colónica-ileal puede causar infarto intestinal, perforación, peritonitis y muerte.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Alrededor del 90% de los casos de invaginación en niños son idiopáticos. La incidencia estacional alcanza picos en otoño e invierno. Se ha apreciado una correlación con infección respiratoria previa o concurrente por adenovirus (tipo C) y el trastorno puede complicar una otitis media, una gastroenteritis, una púrpura de Henoch-Schönlein o infecciones de vías respiratorias altas. Se ha observado un aumento ligero de la invaginación en las tres semanas posteriores a la vacuna de rotavirus (sobre todo tras la primera dosis), pero es un efecto secundario muy infrecuente.

Se ha sugerido que la infección gastrointestinal o la introducción de nuevas proteínas alimentarias producen inflamación de las placas de Peyer en el ileon terminal. La hiperplasia nodular linfoides es otro factor de riesgo relacionado. Las grandes acumulaciones de tejido linfoides producen el prolapsus mucoso del ileon en el colon, lo que causa una invaginación. En el 2-8% de los pacientes se pueden reconocer **puntos de origen de la invaginación**, tales como un divertículo de Meckel, un pólipos intestinal, neurofibroma, quistes de duplicación intestinal, muñones de apéndices invertidos, leiomiomas, hamartomas, tejido pancreático ectópico, líneas de sutura anastomóticas, sondas de enterostomía, enfermedad linfoproliferativa tras un trasplante, hemangioma o neoplasias malignas como un linfoma o un sarcoma de Kaposi. Las sondas gastrointestinales y de yeyunostomía también pueden servir como puntos de origen para la invaginación. Los puntos de origen son más frecuentes en los niños > 2 años de edad; cuanto mayor es el niño, más elevado es el riesgo de que exista un punto de origen. En el 90% de los adultos hay un punto de origen. La invaginación puede complicar hemorragias mucosas, como ocurre en la púrpura de Henoch-Schönlein, en la púrpura trombocitopénica idiopática o en la hemofilia. La fibrosis quística,

la enfermedad celíaca y la enfermedad de Crohn son otros factores de riesgo. La invaginación postoperatoria es ileoileal y suele producirse en los días posteriores a la operación abdominal. La invaginación anterógrada puede producirse raras veces después de la cirugía bariátrica con una derivación gástrica en Y de Roux y hay que señalar que en estos casos no parece haber un punto de origen. La invaginación intrauterina se puede relacionar con el desarrollo de atresia intestinal. La invaginación en los lactantes prematuros es infrecuente.

La invaginación del ileón en el ileón puede ser más frecuente de lo que se pensaba, a menudo es idiopática o se asocia a púrpura de Henoch-Schönlein, y suele resolverse espontáneamente.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la mayoría de los casos, las invaginaciones son ileocísticas, menos frecuentemente cecocísticas y, rara vez, solo ileales. Muy pocas veces el apéndice forma el vértice de la invaginación. La porción superior del intestino (el **asa invaginada**) se invagina dentro del intestino inferior y arrastra su mesenterio con ella dentro del asa envolvente o **invaginante**. La constrictión del mesenterio obstruye el retorno venoso, tras lo cual se produce la ingurgitación del asa invaginada, con edema y hemorragia de la mucosa, que produce heces sanguinolentas que, a veces, contienen moco. El vértice de la invaginación puede extenderse hasta el colon transverso, descendente, o sigmoide, incluso hasta el ano o a través del mismo en los casos no detectados. Esta presentación debe distinguirse del prolapse rectal. La mayoría de las invaginaciones no estrangulan el intestino en las primeras 24 horas; sin embargo, más tarde pueden producir gangrena intestinal y shock.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los casos típicos de niños previamente sanos, se produce un inicio súbito de dolor cólico paroxístico intenso recurrente a intervalos frecuentes, que se acompaña de esfuerzos de defecación con las piernas y rodillas flexionadas y llanto intenso. Al principio, el lactante puede estar cómodo y jugar con normalidad entre los paroxismos de dolor; pero si la invaginación no se reduce, el lactante se va debilitando y se vuelve letárgico. En algunos momentos, el **letargo** suele ser desproporcionado respecto a los signos abdominales. Con la progresión del cuadro, puede desarrollarse un estado similar al shock con fiebre y peritonitis. El pulso se vuelve débil y filiforme, las respiraciones se hacen superficiales y quejosas y el dolor puede manifestarse solo con gemidos. En la mayoría de los casos hay vómitos, que suelen ser más frecuentes al inicio y, en las fases más tardías, se tiñen de bilis. En las primeras horas de síntomas, las heces evacuadas pueden tener aspecto normal. Tras ese periodo, la excreción fecal es pequeña, y más a menudo no hay tránsito intestinal o es escaso, sin expulsión de gas. Por lo general, la sangre suele aparecer en las primeras 12 horas, aunque a veces no lo hace en 1-2 días y rara vez no aparece en absoluto; el 60% de los lactantes expulsan heces que contienen sangre roja y moco (las deposiciones en confitura de grosella). Algunos pacientes solo presentan irritabilidad y letargo alternante o progresivo. La tríada clásica de dolor, masa abdominal palpable en forma de salchicha y heces hemáticas o en confitura de grosella se observa en <30% de los pacientes con invaginación. La combinación de dolor en paroxismos, vómitos y masa abdominal palpable tiene un valor pronóstico positivo >90%; la presencia de rectorragia lo aumenta casi hasta el 100%.

En general, la palpación del abdomen revela una masa en forma de salchicha levemente dolorosa a la palpación, a veces mal definida, que puede aumentar de tamaño y firmeza durante el paroxismo de dolor y se suele localizar en el abdomen superior derecho, con su eje longitudinal en posición cefalocaudal. Si se palpa en el epigastrio, el eje longitudinal es transverso. Cerca del 30% de los pacientes no tiene una masa palpable. La presencia de moco sanguinolento en la exploración rectal apoya el diagnóstico de invaginación. La distensión abdominal y el dolor a la palpación aumentan a medida que la obstrucción se vuelve más aguda. En raras ocasiones, el intestino que progresó sobreseala a través del ano. *Este prolapse puede distinguirse del prolapse rectal mediante la separación entre el intestino que sobreseala y la pared rectal, que no existe en el prolapse rectal.*

La invaginación ileoileal en niños menores de 2 años puede presentar un cuadro clínico menos típico; los síntomas y signos principales son los de una obstrucción del intestino delgado y a menudo se resuelven espontáneamente. La **invaginación recurrente** se aprecia en el 5-8% de los casos y es más habitual tras la reducción hidrostática que tras la reducción quirúrgica. La invaginación crónica, en la que los síntomas son más leves y se producen a intervalos recurrentes, tiene más probabilidad de ocurrir con una enteritis aguda o después de esta, tanto en niños mayores como en lactantes.



Fig. 359.1 Imagen transversal de una invaginación ileocólica. Obsérvense las asas dentro de las asas del intestino.

DIAGNÓSTICO

Cuando la anamnesis y la exploración física son sugestivas de invaginación suele realizarse una ecografía. Si se obtiene una radiografía simple abdominal, puede mostrar una densidad en el área de la invaginación. Las ecografías de cribado cuando se sospecha una invaginación aumentan el rendimiento de los enemas diagnósticos/terapéuticos y reducen la exposición a la radiación en niños con ecografías negativas. Los hallazgos diagnósticos de la invaginación en la ecografía incluyen una masa tubular en las proyecciones longitudinales y un aspecto en donut o en diana en las imágenes transversales (fig. 359.1). La ecografía tiene una sensibilidad de alrededor del 98-100% y una sensibilidad de alrededor del 98% para el diagnóstico de la invaginación. El aire, los enemas hidrostáticos (suero salino) y, con menor frecuencia, los de contraste hidrosoluble han sustituido a las exploraciones con bario. Los enemas de contraste muestran un defecto de repleción o una imagen en forma de copa en el extremo de avance del medio de contraste, en el punto donde queda obstruido por la invaginación (fig. 359.2). Puede ser visible una columna lineal central de bario en la luz comprimida del asa invaginada y un anillo fino de bario atrapado alrededor del intestino que se invagina en los pliegues de la mucosa del asa envolvente (signo del muelle), en especial tras la evacuación. La regresión del asa invaginada por la presión del enema y su visualización en la radiografía o en la ecografía documentan una reducción satisfactoria. La reducción con aire se asocia con menos complicaciones y menor exposición a radiación que las técnicas tradicionales hidrostáticas con contraste.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Puede ser especialmente difícil diagnosticar la invaginación en un niño que ya tiene gastroenteritis; un cambio en el patrón de la enfermedad, en el carácter del dolor, el aspecto de los vómitos o el inicio de hemorragia rectal deben alertar al médico. Las heces sanguinolentas y los retortijones abdominales que acompañan a la enterocolitis suelen poder diferenciarse de la invaginación, ya que el dolor es menos intenso y regular, hay diarrea y el lactante se muestra decaído entre los episodios de dolor. La hemorragia producida por un divertículo de Meckel suele ser indolora. Los síntomas articulares, la púrpura o la hematuria, habitualmente, aunque no siempre, acompañan a la hemorragia intestinal de la púrpura de Henoch-Schönlein.



Fig. 359.2 Invaginación en un lactante. La obstrucción es evidente en el colon transverso proximal. El material de contraste entre el asa invaginada y el asa invaginante (flechas) es responsable del aspecto en muelle.

Puesto que la invaginación puede ser una complicación de este trastorno, en ocasiones es preciso realizar una ecografía para distinguir entre ambos cuadros.

Es importante distinguir la invaginación del síndrome de obstrucción intestinal distal en los pacientes con fibrosis quística. Este síndrome precisa de un tratamiento anterógrado, que podría ser nocivo en caso de que hubiese una invaginación.

TRATAMIENTO

La reducción de una invaginación aguda es un procedimiento urgente y se debe realizar inmediatamente después del diagnóstico en preparación para una posible cirugía. En pacientes con una invaginación prolongada y signos de shock, irritación peritoneal, perforación intestinal o neumatosis intestinal, no debe intentarse la reducción hidrostática.

La tasa de éxito de la reducción radiológica guiada mediante radioscopía o ecografía es de alrededor del 80-95% en pacientes con invaginación ileocólica. La reducción espontánea de la invaginación se produce en alrededor del 4-10% de los pacientes. Las perforaciones intestinales ocurren en el 0,5-2,5% de los intentos de reducción con bario o hidrostática (suero salino). La tasa de perforación de la reducción con aire varía entre el 0,1% y el 0,2%. La reducción quirúrgica está indicada en presencia de shock refractario, sospecha de necrosis o perforación intestinal, peritonitis y recurrencias múltiples (punto de invaginación sospechoso).

La **invaginación ileoileal** se demuestra mejor mediante ecografía abdominal. La reducción por instilación de agentes de contraste, suero salino o aire puede no ser posible. Tales invaginaciones pueden desarrollarse de forma insidiosa tras cirugía intestinal y precisar otra intervención si no se reducen de forma espontánea. La enfermedad ileoileal es frecuente en la púrpura de Henoch-Schönlein y en otros trastornos no identificables y suele resolverse sin necesidad de ningún tratamiento específico. Si no es posible la reducción operatoria manual o el intestino no es viable, es necesaria la resección de la invaginación con una anastomosis terminoterminal.

PRONÓSTICO

La invaginación ileocólica no tratada en lactantes suele ser mortal; las posibilidades de recuperación están directamente relacionadas con la duración de la invaginación antes de la reducción. La mayoría de los lactantes se recuperan si esta se produce en las primeras 24 horas, pero la mortalidad aumenta con rapidez tras este periodo, en especial después del segundo día. La reducción espontánea durante la preparación para la intervención no es infrecuente.

La **tasa de recidiva** tras la reducción de las invaginaciones es de alrededor del 10% y, tras la reducción quirúrgica, del 2-5%; ninguna ha recidivado después de la resección quirúrgica. La mayoría de las recidivas tienen lugar en las 72 horas posteriores a la reducción. Los corticoides pueden reducir

la frecuencia de invaginación recidivante, pero pocas veces se utilizan con este fin. La invaginación recidivante se suele poder reducir con un procedimiento radiológico. Los episodios reductibles y repetidos causados por hiperplasia linfonodular pueden responder al tratamiento de las alergias alimentarias identificables, si existen. Una recurrencia aislada de una invaginación normalmente puede reducirse radiológicamente. En pacientes con recidivas ileocólicas múltiples debe sospecharse la existencia de un punto de invaginación y plantearse una cirugía laparoscópica. Es improbable que una invaginación causada por una lesión como un linfosarcoma, un pólipos o un divertículo de Meckel se reduzca de forma satisfactoria mediante la intervención radiológica. Con el tratamiento quirúrgico adecuado, la reducción laparoscópica conlleva una mortalidad muy baja.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

359.4 Obstrucciones de asa cerrada

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

La obstrucción de asa cerrada (es decir, **hernia interna**) se debe a la introducción de asas del intestino delgado a través de ventanas creadas por defectos mesentéricos o por adherencias, de modo que las asas quedan atrapadas. La ingurgitación vascular del intestino estrangulado produce isquemia intestinal y necrosis, a no ser que se resuelva rápidamente. La cirugía abdominal previa constituye un factor de riesgo importante. Los síntomas consisten en vómitos biliosos y distensión y dolor abdominales. Los síntomas pueden ser intermitentes si el intestino herniado se desliza entrando y saliendo por el defecto. Los signos peritoneales sugieren isquemia intestinal. Las radiografías simples muestran signos de obstrucción del intestino delgado o aire libre si este se ha perforado. La TC puede identificar y delimitar las hernias internas. El tratamiento de soporte consiste en administración de líquidos intravenosos y antibióticos, asociados a descompresión nasogástrica. La resolución quirúrgica precoz de la obstrucción está indicada para prevenir la necrosis intestinal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 360

Cuerpos extraños y bezoares

360.1 Cuerpos extraños en el estómago y el intestino

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

Una vez en el estómago, el 95% de todos los objetos ingeridos atraviesan el resto del tracto gastrointestinal sin dificultad. Se estima que la perforación tras la ingestión de un cuerpo extraño ocurre en <1% de los casos de objetos ingeridos y, cuando se produce, tiende a hacerlo en áreas de esfínteres fisiológicos (píloro, válvula ileocecal), ángulos agudos (ángulo duodenal), malformaciones intestinales congénitas (membranas, diafragmas, divertículos) o zonas sometidas a cirugía intestinal previa.

La mayoría de los pacientes que ingieren cuerpos extraños tienen entre 6 meses y 6 años. Las monedas son los cuerpos extraños que se ingieren con más frecuencia en la edad pediátrica, mientras que las impactaciones de carne o de alimentos son los cuerpos extraños accidentales más comunes en adolescentes y adultos. Los pacientes con cuerpos extraños no alimenticios con frecuencia describen antecedentes de ingestión. En los niños pequeños, suele haber un testigo de dicha ingestión. Las preocupaciones inmediatas que surgen son qué tipo de cuerpo extraño es, su localización, su tamaño y el tiempo transcurrido desde la ingestión. Alrededor del 90% de los cuerpos extraños son opacos. Se deben realizar radiografías rutinarias para deter-

minar el tipo, el número y la localización de los objetos sospechosos. En ocasiones es necesario realizar radiografías con contraste para visualizar la presencia de algunos objetos, como trozos de plástico o juguetes.

En la mayoría de los casos de cuerpos extraños que han progresado por el esófago y alcanzado el estómago está indicado un tratamiento conservador. El tránsito de dichos objetos por el intestino suele durar 4-6 días, aunque algunos pueden tardar hasta 3-4 semanas. Mientras tanto, se debe instruir a los padres para que alimenten al niño con una dieta normal y observen las deposiciones para detectar el objeto ingerido. Se debe evitar administrar purgantes. Los objetos excepcionalmente largos o afilados suelen controlarse mediante radiografías. Los padres o los pacientes deben notificar de forma inmediata al médico si se produce dolor abdominal, vómitos, fiebre persistente y hematemesis o melenas. La ausencia de progresión del objeto en un periodo de 3-4 semanas rara vez implica una perforación, sino más bien una malformación congénita o una anomalía intestinal adquirida.

Ciertos objetos plantean más riesgo que otros. En caso de cuerpos extraños afilados, como alfileres, se requieren evaluaciones semanales. La extirpación quirúrgica es necesaria si el paciente presenta síntomas o signos de obstrucción o perforación, o si el cuerpo extraño no progresiona durante varias semanas. Los imanes pequeños utilizados en el cierre de pendientes se han asociado con perforación intestinal. Un imán en el estómago puede que no sea necesario extraerlo en un niño asintomático, pero en el esófago es preciso extraerlo de inmediato. Cuando los imanes se dispersan después de la ingestión pueden atraerse entre sí a través de las paredes intestinales, lo que provoca una necrosis por presión y perforación (fig. 360.1). Los medallones de juguetes baratos que contienen plomo pueden causar **saturnismo**. Las monedas más nuevas también se pueden descomponer cuando se someten a una exposición prolongada al ácido. Sin embargo, a menos que se ingieran muchas monedas, probablemente los metales liberados no plantean un riesgo clínico.

La ingestión de pilas pocas veces causa problemas, pero pueden aparecer síntomas por la liberación de álcalis o de metales pesados (mercurio) a partir de la degradación en el tubo digestivo. Las pilas también pueden generar una corriente eléctrica responsable de quemaduras eléctricas de bajo voltaje en el intestino. Si los pacientes presentan síntomas como vómitos o dolor abdominal, si una pila de gran diámetro (>20 mm de diámetro) permanece en el estómago durante más de 48 horas, o si se ingiere una de litio, debería extraerse. Las pilas mayores de 15 mm que no atraviesan el piloro en 48 horas tienen menos probabilidades de hacerlo espontáneamente y suelen requerir su extracción. En los niños menores de 6 años, no es probable que las pilas mayores de 15 mm pasen de forma espontánea y se deberían extraer por endoscopia. Si el paciente presenta signos peritoneales, se requiere la extracción quirúrgica. Las pilas más allá del duodeno suelen eliminarse por el recto en el 85% de los casos en las 72 horas siguientes. La pila debería identificarse por su tamaño y el código impreso o por la evaluación de una medición duplicada de su compartimento. En Estados Unidos, se puede llamar a The National Button Battery Ingestion Hotline para ayudar a la identificación (202-625-3333). También se puede consultar con los centros nacionales de toxicología de cada país para consultas sobre ingestiones de pilas y de materiales cáusticos. Las pilas de litio provocan lesiones más graves que las alcalinas. Además, las lesiones pueden aparecer en minutos. Las pilas

de botón en un niño sintomático deben extraerse, y también en caso de que sean varias las pilas ingeridas.

En niños mayores y adultos, los objetos ovalados >5 cm de diámetro o 2 cm de grosor tienden a localizarse en el estómago y deben extraerse por vía endoscópica. Los objetos finos >6 cm de longitud no pueden sortear el piloro ni el ángulo duodenal y también deben extraerse. En lactantes y niños pequeños, los objetos >3 cm de longitud o >20 mm de diámetro generalmente no pueden atravesar el piloro y deben extraerse. Los imperdibles abiertos plantean un problema considerable y exigen su extracción endoscópica urgente si están accesibles. Las cuchillas de afeitar pueden tratarse con un endoscopio rígido, traccionando de la cuchilla hacia el interior del instrumento. Como alternativa, el endoscopista puede utilizar un capuchón de goma en el extremo del endoscopio para proteger el esófago. Otros objetos afilados (agujas, huesos, alfileres) suelen pasar el estómago, pero con una incidencia de complicaciones de hasta un 35%; siempre que sea posible, deben extraerse mediante un endoscopio si se localizan en el estómago o en el duodeno proximal. Si no es factible extraer los objetos afilados pero no se observa un progreso en su localización durante 3 días, está indicada su extracción quirúrgica. Algunas drogas deben extraerse con cirugía (píldoras de hierro agregadas, paquetes de cocaína); el tratamiento inicial puede incluir los lavados con polietilenenglicol por vía oral. Las bolas de droga (heroína, cocaína) suelen verse en imágenes de riñones-uréteres-vejiga o de TC y a menudo se eliminan sin incidentes. Los procedimientos endoscópicos pueden romper el material que los envuelven y ocasionar una toxicidad grave. La cirugía estaría indicada en caso de que se desarrolle toxicidad o si las bolas no progresan o si aparecen signos de obstrucción.

La ingestión de imanes supone un problema para los niños. Se cree que el número de imanes es un factor crítico. Si se ingiere solo uno, la probabilidad de complicaciones es mínima. Si se ingieren ≥ 2 imanes, los polos magnéticos se atraen entre sí, lo que conlleva un riesgo de obstrucción, de aparición de fistula y de perforación. La extracción endoscópica debe realizarse de urgencia cuando se ingieren varios imanes, después de realizar radiografías. El dolor abdominal o los signos peritoneales requieren una intervención quirúrgica urgente. Si todos los imanes se localizan en el estómago, estaría indicada una extracción endoscópica. Si la ingestión se produjo más de 12 horas antes de la evaluación, o si los imanes están más allá del estómago y el paciente presenta síntomas, debe consultarse con el cirujano general. Si el paciente está asintomático puede considerarse la extracción endoscópica o colonoscópica junto con una evaluación quirúrgica.

Los cuerpos extraños de plomo pueden causar síntomas por saturnismo. Está indicada la extracción endoscópica precoz de los objetos de plomo y se debería realizar un análisis de la concentración sanguínea de dicho metal.

Las bolas de polímeros hidroabsorbentes pueden aumentar su tamaño hasta 400 veces y si se ingieren pueden provocar obstrucciones intestinales. Al principio son de pequeño tamaño y pasan fácilmente el piloro, pero luego aumentan de tamaño rápidamente en el intestino delgado. Estaría indicada su extracción quirúrgica.

En ocasiones, los niños se introducen objetos en el recto; si son pequeños y romos, se suelen eliminar de forma espontánea, pero si son grandes o afilados deben extraerse. Antes de intentar la extirpación endoscópica o con espéculo es indispensable administrar los sedantes adecuados para relajar el esfínter anal. Si el objeto está alojado proximal al recto, suele descender tras un periodo de observación de 12-24 horas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

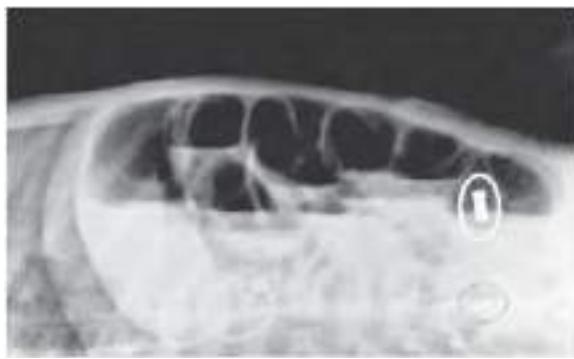


Fig. 360.1 Radiografía abdominal de un niño de 3 años en la que se observan 3 imanes unidos que han provocado un volvulo (es decir, torsión intestinal) y muchas perforaciones intestinales. (Por cortesía de la U.S. Consumer Product Safety Commission. De Centers for Disease Control and Prevention: Gastrointestinal injuries from magnet ingestion in children—United States, 2003–2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 55:1296–1300, 2006.)

360.2 Bezoares

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

Un bezoar es una acumulación de material exógeno en el estómago o el intestino. Su composición predominante son alimentos o fibra. La mayoría se producen en mujeres con trastornos de personalidad o en personas con alteraciones neurológicas. Los pacientes con antecedentes de cirugía abdominal presentan un riesgo más elevado. La edad máxima de inicio de los síntomas es la segunda década de la vida.

Los bezoares se clasifican según su composición. Los **tricobezoares**, compuestos por pelo del propio paciente, se deben sobre todo al trastorno psiquiátrico denominado tricotilomanía, y su forma más grave se conoce como síndrome de Rapunzel (bezoar de pelo que sobrepasa el estómago y llega al intestino delgado). Los **fitobezoares**, compuestos por una combinación de material vegetal y animal, y los fitobezoares gástricos son los más frecuentes en los pacientes con trastornos de la motilidad. Los **lactobezoares**,

que solían ser más frecuentes en lactantes prematuros y se atribuían al alto contenido de caseína y calcio de algunas leches para prematuros. El chicle degluido puede, en algunas ocasiones, provocar la formación de un bezoar.

Los tricobezoares pueden alcanzar un gran tamaño y formar moldes del estómago; pueden penetrar en el duodeno proximal. Se manifiestan con síntomas de obstrucción parcial del infundíbulo de salida del estómago o intestinal, con vómitos, anorexia y pérdida de peso. Los pacientes se quejan de dolor abdominal, distensión y halitosis intensa. En la exploración física puede observarse una calvicie parcheada y una masa dura en el hipocondrio izquierdo. En ocasiones, los pacientes presentan anemia ferropénica, hipoproteinemia o esteatorrea a causa de una gastritis crónica asociada. Los fitobezoares se manifiestan de forma similar. Los fragmentos desprendidos del bezoar o tricobezoar pueden migrar al intestino delgado como «masas satélites» y causar una obstrucción a ese nivel.

Una radiografía simple de abdomen puede sugerir la presencia de un bezoar, que se confirma con ecografía o TC. En la TC, el bezoar se observa como una masa no homogénea que no se realza, situada a nivel intraluminal del estómago o el intestino. La administración de contraste oral circunscribe la masa.

Por lo general, los bezoares gástricos pueden extraerse por vía endoscópica o, si esta no es eficaz, mediante intervención quirúrgica. Los lactobezoares suelen mejorar cuando se interrumpe la alimentación durante 24-48 horas. La coca-cola se ha usado como disolvente para los fitobezoares gástricos y se ha demostrado su eficacia cuando se combina con endoscopia. Los tricobezoares casi siempre requieren extracción quirúrgica.

Los bezoares de pipas de girasol pueden provocar dolor rectal y estreñimiento como consecuencia de la asociación de las pipas con impactación fecal. Está indicada su extracción endoscópica, ya que este tipo de bezoares son refractarios a los enemas y a los lavados.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Tabla 361.1

Clasificación etiológica de las úlceras pépticas

- Positiva para infección por *Helicobacter pylori*
- Inducida por fármacos (AINE)
- *Helicobacter pylori* y AINE positiva
- *H. pylori* y AINE negativa*
- Estado hipersecretor de ácido (síndrome de Zollinger-Ellison)
- Úlcera de la anastomosis tras gastrectomía subtotal
- Tumores (cáncer, linfoma)
- Causas específicas infrecuentes
- Enfermedad de Crohn del estómago o duodeno
- Gastroduodenitis eosinofílica
- Mastocitosis sistémica
- Lesión por radiación
- Infecciones virales (infección por citomegalovirus o por herpes simple, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos)
- Colonización gástrica con *Helicobacter heilmannii*
- Enfermedad sistémica grave
- Úlcera de Cameron (úlcera gástrica en el punto donde una hernia de hiato pasa a través del hiato diafragmático)
- Úlcera idiopática auténtica

*Requiere que se busquen otras causas específicas. AINE, antiinflamatorios no esteroideos. (De Vakil N, Megraud F: Eradication therapy for *Helicobacter pylori*, *Gastroenterology* 133:985-1001, 2007.)

ácido acetilsalicílico o de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE); los estados de hipersecreción como el síndrome de Zollinger-Ellison (v. cap. 361.1), el síndrome de intestino corto y la mastocitosis sistémica son causas infrecuentes de ulceración péptica.

PATOGENIA

Secreción de ácido

A los 3-4 años de edad, la secreción de ácido gástrico se aproxima a los valores del adulto. El ácido segregado inicialmente por las células oxínticas del estómago tiene un pH de alrededor de 0,8, mientras que el pH del contenido estomacal es de 1-2. Una secreción excesiva de ácido se asocia con una gran masa de células parietales, hipersecreción por las células G antrales y aumento del tono vagal, lo que da lugar a un aumento o mantenimiento de la secreción de ácido en respuesta a las comidas y un aumento de la secreción durante la noche. Los secretagogos que promueven la producción de ácido gástrico son la acetilcolina liberada por el nervio vago, la histamina segregada por las células entero Cromafines y la gastrina liberada por las células G del antrum. Entre los mediadores que disminuyen la secreción de ácido gástrico y favorecen la producción de mucina protectora están las prostaglandinas.

Defensa de la mucosa

Una capa continua de gel mucoso que sirve como barrera de difusión a los iones hidrógeno y otras sustancias químicas cubre la mucosa gastrointestinal. La producción y secreción de moco se ven estimuladas por las prostaglandinas E₂. Por debajo de la capa mucosa, el epitelio forma una barrera de segunda línea, cuyas características vienen determinadas por la biología de las células epiteliales y sus uniones estrechas. Otra función importante de las células epiteliales es segregar quimiocinas cuando se ven amenazadas por ataques de microorganismos. La secreción de bicarbonato al interior de la capa mucosa, que está regulada por prostaglandinas, es esencial para la neutralización de los iones hidrógeno. Si se produce una lesión de la mucosa, se ocasiona rápidamente una proliferación activa y migración de células de la mucosa, estimulada por el factor de crecimiento epitelial, el factor-α transformador del crecimiento, el factor de crecimiento similar a la insulina, gastrina y bombesina, que cubre el área del daño epitelial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de presentación de la enfermedad ulcerosa péptica varían según la edad del paciente. Se describe hematemesis o melena hasta en la mitad de los pacientes con enfermedad ulcerosa péptica. Los niños de edad escolar y adolescentes tienen como síntomas de presentación más frecuentes el dolor epigástrico y las náuseas, presentaciones similares a las de los adultos. La dispepsia, el dolor abdominal epigástrico y la plenitud se observan también en niños mayores. Los lactantes y los niños más pequeños suelen presentar dificultad en las tomas de alimento, vómitos, episodios de llanto, hematemesis o melena. En el periodo neonatal, la perforación gástrica puede ser la presentación inicial.

El síntoma típico de la úlcera péptica, que es el dolor epigástrico que se alivia con la ingestión de comida, solo se observa en una minoría de los niños. Muchos pacientes pediátricos se quejan de dolor abdominal difuso, que puede ser periumbilical. La gran mayoría de los casos con dolor periumbilical o epigástrico, o con molestias, no tienen úlcera péptica, sino más bien una alteración funcional gastrointestinal, como síndrome del intestino irritable o dispepsia no ulcerosa (funcional). Rara vez, los pacientes con úlcera péptica presentan un dolor abdominal agudo por perforación o síntomas y signos de pancreatitis a causa de una úlcera posterior penetrante. En ocasiones, si la velocidad de la hemorragia es grande y el tiempo de tránsito intestinal está acortado, se puede observar una rectorrágia de sangre roja y brillante. Los vómitos pueden ser un signo de obstrucción de la salida del estómago.

El dolor suele describirse como sordo más que agudo o urente, como en los adultos. Puede durar desde minutos hasta horas; los pacientes tienen frecuentes exacerbaciones y remisiones que duran de semanas a meses. El dolor nocturno que despierta al niño es común en los niños de mayor edad. Menos del 33% de los niños presentan antecedentes de dolor ulceroso típico con alivio rápido después de la toma de antiácidos. Rara vez, en pacientes con hemorragia aguda o crónica, la perforación de la úlcera hacia la cavidad abdominal o hacia órganos adyacentes produce shock, anemia, peritonitis o pancreatitis. Si la inflamación y el edema son intensos, puede producirse una obstrucción aguda o crónica del infundíbulo de salida gástrico. *En un niño con una dieta normal para la edad, una anemia ferropénica puede sugerir una ulceración péptica.* Otras causas de anemia ferropénica son la gastritis autoinmune, la hiperplasia gástrica y, posiblemente, el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (mutaciones de KCNQ1).

DIAGNÓSTICO

La esofagagogastroduodenoscopia es el método de elección para establecer el diagnóstico de enfermedad ulcerosa péptica. Puede efectuarse de modo seguro en todas las edades por gastroenterólogos pediátricos experimentados. La endoscopia permite la visualización directa del esófago, el estómago y el duodeno para identificar las lesiones específicas. Se deben obtener muestras de esas tres zonas para la valoración histológica, así como para detectar la presencia de infección por *H. pylori*. La endoscopia proporciona también la oportunidad de un tratamiento hemostático que incluye el uso de clips, la inyección y el uso de coagulación térmica.

ÚLCERAS PRIMARIAS

Gastritis por *Helicobacter pylori*

H. pylori se encuentra entre las infecciones bacterianas más comunes en el ser humano. *H. pylori* es un bacilo gramnegativo en forma de S que produce ureasa, catalasa y oxidasa y que puede intervenir en la patogenia de la enfermedad ulcerosa péptica. El mecanismo de adquisición y transmisión de *H. pylori* no está claro, aunque el modo más probable de transmisión es fecal-oral u oral-oral. Se pueden cultivar microorganismos de *H. pylori* viables a partir de heces o de vómito de pacientes infectados. Los factores de riesgo tales como un bajo nivel socioeconómico en la infancia o miembros familiares afectados, influyen también sobre la prevalencia. En todos los niños infectados con *H. pylori* se desarrolla una gastritis crónica activa histológica, pero con frecuencia son asintomáticos. En niños, la infección por *H. pylori* puede manifestarse con dolor abdominal o vómitos y menos frecuentemente con anemia ferropénica refractaria o retraso del crecimiento. *H. pylori* puede asociarse, aunque raramente, con trombocitopenia autoinmunitaria crónica. La colonización crónica con *H. pylori* puede predisponer a los niños a un riesgo significativamente mayor de desarrollo de úlcera duodenal, cáncer gástrico como adenocarcinoma o linfomas MALT (tejido linfoide asociado a mucosas). El riesgo relativo de carcinoma gástrico es 2,3-8,7 veces mayor en los adultos infectados que en los no infectados. La Organización Mundial de la Salud ha clasificado al organismo *H. pylori* como carcinógeno del grupo I.

También se han descrito casos de anemia, púrpura trombocitopénica idiopática, talla baja y síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) como posibles manifestaciones extragástricas de la infección por *H. pylori*. En un estudio publicado, la infección por *H. pylori* se ha correlacionado con casos de SMSL, pero no hay evidencia que sugiera la participación de la bacteria en la patogenia de este síndrome.

El **diagnóstico** de la infección por *H. pylori* se efectúa histológicamente por la demostración del microorganismo en las muestras de biopsia (fig. 361.1). La publicación de consenso más reciente recomienda que no se utilicen pruebas basadas en anticuerpos (IgG, IgA) para *H. pylori* en el suero, sangre completa, orina y saliva en el contexto clínico. Las pruebas de urea marcada con ¹³C en el aliento y las pruebas de antígeno en heces

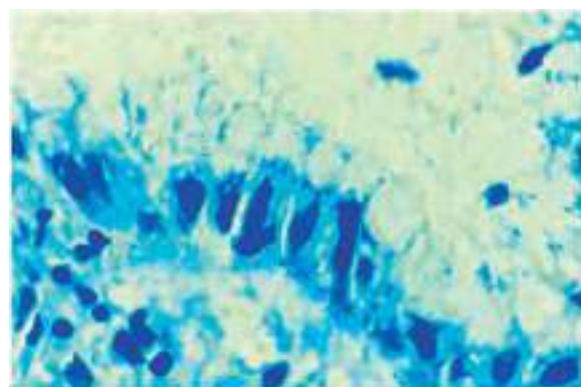


Fig. 361.1 Aspecto de *Helicobacter pylori* en la superficie de la mucosa gástrica con la tinción de Giemsa (gran aumento). (De Campbell DI, Thomas JE: *Helicobacter pylori infection in paediatric practice*, Arch Dis Child Educ Pract Ed 90:ep25-ep30, 2005.)



Fig. 361.2 Vista endoscópica de una hiperplasia nodular linfoide del antrum gástrico. (De Campbell DI, Thomas JE: *Helicobacter pylori infection in paediatric practice*, Arch Dis Child Educ Pract Ed 90:ep25-ep30, 2005.)

son métodos no invasivos fiables para detectar la infección por *H. pylori* en pacientes que no requieren evaluación endoscópica. Los pacientes deberían suspender el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) 2 semanas antes de la prueba, pues los resultados negativos cuando se toma tratamiento pueden ser falsos negativos. No obstante, en el caso de los niños sintomáticos con sospecha de infección por *H. pylori* se recomienda una endoscopia alta inicial para evaluar y confirmar la enfermedad. La gama de hallazgos endoscópicos en los niños con infección por *H. pylori* varía desde un aspecto macroscópico normal hasta la presencia de una gastritis inespecífica con pliegues rugosos prominentes, nodularidad (fig. 361.2) o úlceras. Dado que la mucosa antral tiene un aspecto endoscópico normal en un número significativo de niños con gastritis primaria por *H. pylori*, siempre se obtendrán biopsias gástricas a partir del cuerpo y del antrum del estómago con independencia del aspecto endoscópico. Si se identifica *H. pylori*, incluso en un niño sin síntomas, se debe ofrecer el tratamiento de erradicación (tablas 361.2 y 361.3). La erradicación satisfactoria de *H. pylori* se asocia con la curación de la enfermedad ulcerosa péptica y con un riesgo muy bajo de recidiva. Por tanto, en estos pacientes se debe monitorizar el éxito del tratamiento 4-6 semanas después de interrumpir los antibióticos y al menos 2 semanas después de suspender el tratamiento con IBP. La erradicación puede evaluarse con la prueba de ¹³C-urea en el aliento o con el análisis de antígeno en las heces. Si la erradicación fracasa, el paciente debería recibir tratamiento de rescate (fig. 361.3). Debido a la incidencia significativa de resistencia de *H. pylori*

Tabla 361.2 Tratamientos recomendados para la erradicación de la enfermedad por *Helicobacter pylori* en niños

FÁRMACOS	DOSIS	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	
Inhibidor de la bomba de protones	1 mg/kg/dosis dos veces al día	1 m	
ANTIBIÓTICOS	PESO	DOSIS	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
Amoxicilina	15-24 kg 25-34 kg >35 kg	500 mg dos veces al día 750 mg dos veces al día 1.000 mg dos veces al día	14 días
Clarithromicina	15-24 kg 25-34 kg >35 kg	250 mg dos veces al día 500 mg por la mañana, 250 mg por la tarde 500 mg dos veces al día	14 días
Metronidazol	15-24 kg 25-34 kg >35 kg	250 mg dos veces al día 500 mg por la mañana, 250 mg por la tarde 500 mg dos veces al día	14 días

Dependiendo de los antecedentes de uso de antibióticos, las combinaciones recomendadas son amoxicilina + claritromicina + IBP o amoxicilina + metronidazol + IBP o claritromicina + metronidazol + IBP. (Modificada de Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al: Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 64[6]:991-1003, 2017.)

Tabla 361.3 Tratamiento antisecretor, con dosis pediátricas

FÁRMACO	DOSIS PEDIÁTRICA	PRESENTACIÓN
Antagonistas de los receptores H ₂		
Nizatidina	5-10 mg/kg/día divididos en 2 veces al día En mayores de 12 años: 150 mg 2 veces al día	Cápsulas: 150, 300 mg Comprimidos: 75 mg Jarabe: 75 mg/5 ml
Ranitidina	4-10 mg/kg/día Dividida en 2-3 veces al día	Comprimidos: 75, 150, 300 mg Jarabe: 40 mg/5 ml
Famotidina	1-2 mg/kg/día Dividida en 2 veces al día	Comprimidos: 20, 40 mg
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
Omeprazol	1-3,3 mg/kg/día <20 kg: 10 mg/día >20 kg: 20 mg/día Aprobado para su uso en >2 años de edad	Cápsulas: 10, 20, 40 mg
Lansoprazol	0,8-4 mg/kg/día <30 kg: 15 mg/día >30 kg: 30 mg/día Aprobado para su uso en >1 año de edad	Cápsulas: 15, 30 mg Polvo: 15, 30 mg Comprimidos: 15, 30 mg
Rabeprazol	1-11 años (<15 kg): 5 mg/día 1-11 años (>15 kg): 10 mg/día >12 años: comprimido de 20 mg	Cápsulas de la liberación mantenida: 5, 10 mg Comprimido de liberación mantenida: 20 mg
Pantoprazol	1-5 años: 0,3-1,2 mg/kg/día (datos limitados) >5 años: > 15 kg y <40 kg: 20 mg/día > 40 kg: 40 mg/día	Comprimidos: 20, 40 mg Polvo: 40 mg
Esomeprazol	1 mes - <1 año de edad peso 3-5 kg: 2,5 mg peso >5 kg a 7,5 kg: 5 mg peso >7,5 kg a 12 kg: 10 mg 1-11 años de edad peso <20 kg: 10 mg peso >20 kg: 20 mg Aprobado para su uso a partir de 1 mes de edad	Cápsulas: 20, 40 Envases monodosis de liberación retardada: 2,5, 5, 10, 20 mg
Dexlansoprazol	12-17 años: 30-60 mg	Cápsulas: 30, 60
Omeprazol bicarbonato sódico	Aprobado para su uso a los 12-17 años de edad No aprobado para su uso en <18 años de edad en el momento de la publicación	Cápsulas: 20, 40 Polvo para suspensión oral: 20 mg, 40 mg
AGENTES CITOPROTECTORES		
Sucralfato	40-80 mg/kg/día	Suspensión: 1.000 mg/5 ml Comprimidos: 1.000 mg

a la claritromicina, se recomiendan otras opciones terapéuticas si la tasa de resistencia en la comunidad es >15% o desconocida.

Úlceras idiopáticas

Las úlceras pépticas en las que no se identifica *H. pylori* en niños que no tienen antecedentes de ingesta de AINE representan el 15-20% de las úlceras pépticas pediátricas. La patogenia de la úlcera idiopática sigue sin conocerse. Estos pacientes no tienen nodularidad en el antró gástrico ni datos his-

tológicos de gastritis. En las úlceras idiopáticas, la supresión de ácido por sí sola es el tratamiento eficaz de elección. Se pueden utilizar inhibidores de IBP o un antagonista de los receptores H₂. Las úlceras idiopáticas tienen una elevada tasa de recurrencia después de suspender el tratamiento antisecretor. Estos niños deben seguirse estrechamente, y si los síntomas recidivan, se debe volver a comenzar con el tratamiento antisecretor. También es importante considerar cuadros infrecuentes pero posibles, como la enfermedad de Crohn, citomegalovirus (CMV) y el síndrome de Zollinger-Ellison.



Fig. 361.3 Tratamiento de rescate para el fracaso de la erradicación de *H. pylori*. *Tratamiento basado en bismuto con tetraciclina en lugar de amoxicilina en pacientes >8 años. La dosis de bismuto es de 262 mg cuatro veces al día para pacientes de 8-10 años y de 524 mg cuatro veces al día para los mayores de 10 años (v. tablas 361.2 y 361.3). En adolescentes, se puede plantear el levofloxacino o la tetraciclina. La amoxicilina en dosis alta oscila de 750 mg dos veces al día para un peso corporal de 15-24 kg, 1.000 mg dos veces al día para 25-34 kg y 1.500 mg dos veces al día para >35 kg. (Adaptada de Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al: Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of Helicobacter pylori in children and adolescents, J Pediatr Gastroenterol Nutr 64:991-1003, 2017.)

ÚLCERAS SECUNDARIAS

Ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE lesionan la mucosa por irritación local directa y por inhibición de la ciclooxygenasa (COX) y la formación de prostaglandinas. Las prostaglandinas favorecen la resistencia de la mucosa a la lesión; por consiguiente, una disminución de su producción aumenta el riesgo de lesión de la mucosa. La intensa gastropatía erosiva producida por los AINE puede culminar en la aparición de úlceras hemorrágicas o perforación gástrica. La localización de estas úlceras es más común en el estómago que en el duodeno, y por lo general se hallan en el antró. El uso de AINE selectivos de la COX-2 también puede causar ulceraciones en el tracto GI.

ÚLCERAS «DE ESTRÉS»

Suelen producirse en las primeras 24 horas del comienzo de una enfermedad crítica en la que hay un estrés fisiológico. En muchos casos, los pacientes sangran por erosiones gástricas más que por úlceras. Alrededor del 25% de los niños que están en estado crítico en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) tiene datos macroscópicos de hemorragia gástrica. Los niños prematuros y los nacidos a término en la unidad de cuidados intensivos neonatales pueden desarrollar también lesiones en la mucosa gástrica, que pueden manifestarse con hemorragia digestiva alta o úlceras perforadas. Aunque las medidas profilácticas para prevenir las úlceras por estrés no están estandarizadas, los fármacos que inhiben la producción de ácido gástrico se utilizan con frecuencia en la UCIP para reducir la tasa de erosiones o úlceras gástricas.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hemorragia aguda consiste en la monitorización seriada del pulso, la presión arterial y el hematocrito para garantizar la estabilidad hemodinámica y evitar una anemia y una hipovolemia significativas. Se puede utilizar suero salino isotónico para reanimar a un paciente que presente hipovolemia, tras lo que pueden realizarse transfusiones de concentrados de hematies en caso de anemia sintomática significativa. Se debe determinar el grupo sanguíneo del paciente y realizar pruebas cruzadas, además de colocar un catéter de gran calibre para la reposición hídrica o de sangre. Se debería colocar una sonda nasogástrica para determinar si la hemorragia se ha detenido. Se puede producir una anemia significativa tras la fluidoterapia de reanimación, debido a un equilibrio o a una hemorragia continuada (que también puede causar un shock). En adultos, la aplicación de un umbral conservador para la transfusión (<7 g/dl frente a 9 g/dl de hemoglobina) logró mejorar la supervivencia y menos

episodios de resangrado. Por fortuna, la mayoría de las hemorragias por úlcera péptica cede de forma espontánea.

Los pacientes en quienes se sospecha una hemorragia por úlcera péptica deberían recibir tratamiento intravenoso (i.v.) con IBP en dosis altas, lo que reduce el riesgo de nuevas hemorragias. En algunos centros también se emplea octreotida, que reduce el flujo sanguíneo esplácnico y la producción de ácido gástrico; otros utilizan un agente procinético para mejorar la visualización endoscópica.

Cuando el paciente está estable desde el punto de vista hemodinámico, está indicado realizar una endoscopia en 24 h para identificar el origen de la hemorragia y tratar un posible foco hemorrágico. Los métodos usados para lograr la hemostasia consisten en dispositivos mecánicos (ligadura con clips), tratamiento mediante inyección (adrenalina diluida al 1:10.000) y termoterapia (sonda térmica). El tratamiento de la úlcera tiene dos objetivos: la cicatrización de la úlcera y la eliminación de la causa primaria. Otras consideraciones importantes son el alivio de los síntomas y la prevención de las complicaciones. Los fármacos de primera línea para el tratamiento de la gastritis y de la enfermedad ulcerosa péptica en los niños son los antagonistas de los receptores H₂ y los IBP (v. tabla 361.3). Los IBP son más potentes para la cicatrización de la úlcera. También se pueden utilizar agentes citoprotectores como tratamiento complementario si hay lesiones en la mucosa. Se deben utilizar antibióticos en combinación con un IBP para el tratamiento de las úlceras asociadas con *H. pylori* (v. tabla 361.2 y fig. 361.3).

Los antagonistas de los receptores H₂ (ranitidina, famotidina, nizatidina) inhiben competitivamente la unión de la histamina y del receptor de subtipo H₂ de la célula parietal del estómago. Los IBP bloquean la bomba H⁺/K⁺ ATPasa de la célula parietal gástrica en un modo dependiente de la dosis, reduciendo la secreción de ácido gástrico basal y estimulada. En EE.UU. se dispone de siete IBP: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol, dexlansoprazol y una combinación de omeprazol y bicarbonato sódico. Aparte de los dos últimos, el resto están aprobados para su empleo en niños y adolescentes, son bien tolerados, con escasos efectos adversos menores tales como diarrea (1-4%), cefalea (1-3%) y náuseas (1%). Cuando se considera la eficacia terapéutica, la evidencia sugiere que todos los IBP tienen una eficacia comparable en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica con empleo de dosis estándar y son superiores a los antagonistas de los receptores H₂. Los IBP tienen su mayor efecto cuando se administran antes de una comida. El pantoprazol y el esomeprazol son los únicos IBP disponibles en formulación i.v. en Estados Unidos. Los IBP i.v. dos veces al día son igual de eficaces que en infusión continua y la recomendación actual es comenzar con IBP i.v. y cambiar a la forma oral tras evaluar su riesgo de nueva hemorragia en el momento de la endoscopia. El tratamiento a largo

plazo con IBP puede causar hipomagnesemia y el riesgo de prolongación del intervalo QT, así como deficiencias de vitamina B₁₂ y de hierro y sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado. Los resultados contradictorios de varios estudios sugieren un posible aumento del riesgo de neumonías extrahospitalarias y asociadas a ventilador, así como de infección por *Clostridium difficile*.

Tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica relacionada con *H. pylori*

En pediatría, los antibióticos y las sales de bismuto se han utilizado junto con IBP para tratar la infección por *H. pylori* (v. tabla 361.2). Las tasas de erradicación en niños varían del 68 al 92% cuando se utiliza un tratamiento doble o triple durante 4-6 semanas. La tasa de cicatrización de la úlcera varía del 91 al 100%. El tratamiento triple proporciona una tasa de curación más alta que el tratamiento doble. Aún ha de establecerse el régimen óptimo para la erradicación de la infección por *H. pylori* en niños, pero el empleo de un IBP en combinación con claritromicina y amoxicilina o metronidazol durante 2 semanas es un tratamiento triple bien tolerado y recomendado (v. tabla 361.2). Aunque los niños <5 años pueden volverse a infectar, la razón fundamental del fracaso terapéutico es un mal cumplimiento o la resistencia a los antibióticos. *H. pylori* ha adquirido más resistencias a la claritromicina o el metronidazol debido al uso generalizado de estos antibióticos para otras infecciones. En el caso de la infección por *H. pylori* resistente, el tratamiento secuencial o de rescate con distintos antibióticos es una opción aceptable (v. fig. 361.3). La pauta de tratamiento secuencial consiste en un ciclo de 10 días con un IBP y amoxicilina (ambos dos veces al día), administrados durante los primeros 5 días, seguidos de tratamiento triple consistente en un IBP, claritromicina y metronidazol durante otros 5 días. Se puede utilizar levofloxacin, rifabutina o furazolidona con amoxicilina y bismuto como tratamiento de rescate, dependiendo de la edad del paciente. Conocer el patrón de resistencia de *H. pylori* en la comunidad a la claritromicina o el metronidazol podría ayudar a escoger el tratamiento inicial o de rescate; si se desconoce, debería presuponerse que es resistente.

Tratamiento quirúrgico

Desde el descubrimiento de *H. pylori* y la disponibilidad de un tratamiento médico moderno, la enfermedad ulcerosa péptica que requiere tratamiento quirúrgico se ha vuelto extraordinariamente rara. Las indicaciones para la cirugía siguen siendo una hemorragia incontrolada, perforación y obstrucción. Desde la introducción de antagonistas de los receptores H₂, el reconocimiento y tratamiento de *H. pylori* y el empleo de IBP, la incidencia de la cirugía por hemorragia y perforación ha disminuido de forma drástica.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

361.1 Síndrome de Zollinger-Ellison

Samra S. Blanchard y Steven J. Czinn

Este síndrome poco frecuente se caracteriza por enfermedad ulcerosa péptica grave y refractaria causada por hipersecreción gástrica debido a una secreción autónoma de gastrina por un tumor neuroendocrino (gastrinoma). Las formas de presentación clínica son similares a las de la enfermedad ulcerosa péptica con la adición de diarrea. El diagnóstico se sospecha por la presencia de úlceras recidivantes, múltiples o de localización atípica. Más del 98% de los pacientes tiene unas concentraciones elevadas de gastrina en ayunas. El síndrome de Zollinger-Ellison es frecuente en pacientes con neoplasia endocrina múltiple 1 y poco habitual en la neurofibromatosis y la esclerosis tuberosa. Un tratamiento precoz y eficaz del aumento de la secreción de ácido gástrico es un componente terapéutico esencial. Los IBP son los fármacos de elección debido a su larga duración de acción y potencia. Los antagonistas de los receptores H₂ son también eficaces, pero se requieren dosis más elevadas que las utilizadas en la enfermedad ulcerosa péptica.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 362

Enfermedad inflamatoria intestinal

Ronen E. Stein y Robert N. Baldassano

El término *enfermedad inflamatoria intestinal* (EII) se utiliza para referirse a dos alteraciones diferentes que producen inflamación intestinal crónica idiopática: la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Sus etiologías respectivas no son del todo conocidas y ambas se caracterizan por exacerbaciones y remisiones impredecibles. La mayoría de las veces, la EII comienza durante la preadolescencia/adolescencia o en adultos jóvenes. Se ha observado una distribución bimodal con un comienzo precoz a los 10-20 años y un segundo pico, más pequeño, a los 50-80 años. Alrededor del 25% de los pacientes manifiesta síntomas antes de los 20 años de edad. Sin embargo, la EII puede aparecer ya en el primer año de vida y se ha observado una mayor incidencia entre niños pequeños desde finales del siglo XX. Los niños con un comienzo precoz de EII tienen una mayor probabilidad de padecer afectación colónica. En los países desarrollados, estas dos enfermedades son causas destacadas de inflamación intestinal crónica en niños algo mayores de un año. Una tercera categoría, menos frecuente, la *colitis indeterminada*, representa alrededor del 10% de los pacientes pediátricos.

En la etiopatogenia de la EII participan tanto factores genéticos como ambientales. La prevalencia de la enfermedad de Crohn en Estados Unidos es mucho menor en hispanos y asiáticos que en personas de raza blanca y raza negra. El riesgo de EII en miembros de la misma familia de una persona afectada está en torno a un 7-30%; un niño con ambos padres afectados tiene >35% de posibilidades de adquirir la enfermedad. Los familiares de una persona con colitis ulcerosa presentan un riesgo más elevado de padecer colitis ulcerosa que enfermedad de Crohn y viceversa; ambas enfermedades pueden presentarse en la misma familia. El riesgo de presentación de EII entre familiares de una persona con enfermedad de Crohn es algo mayor que en el caso de personas con colitis ulcerosa.

La importancia de los factores genéticos en el desarrollo de la EII se puede observar por la mayor posibilidad de que afecte a ambos gemelos si estos son monocigóticos. Las tasas de concordancia en gemelos son mayores en la enfermedad de Crohn (36%) que en la colitis ulcerosa (16%). Las alteraciones genéticas asociadas con la EII son el síndrome de Turner, el síndrome de Hermansky-Pudlak, la glucogenosis de tipo Ib y diversas inmunodeficiencias. En 2001, se identificó el primer gen de la EII, *NOD2*, mediante cartografía de asociación. Unos meses después, se identificó el haplotípico de riesgo EII 5. Estos primeros éxitos se siguieron de un periodo prolongado sin que se descubrieran factores de riesgo notables. Desde 2006, el año en el que se publicó el primer estudio de amplio espectro del genoma sobre EII, ha habido un crecimiento exponencial en el ámbito de los factores de riesgo genético validados para la EII (tabla 362.1).

Se encuentra un anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos perinuclear (pANCA) en alrededor del 70% de los pacientes con colitis ulcerosa frente a <20% de los que tienen enfermedad de Crohn y se cree que representa un marcador de un trastorno inmunorregulador genéticamente controlado. Alrededor del 55% de los que tienen enfermedad de Crohn son positivos para el anticuerpo frente a *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Desde su descripción se han reconocido otros muchos marcadores serológicos e inmunitarios de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

La EII se debe a una respuesta inmunitaria inadecuada o mal regulada a factores ambientales en un huésped genéticamente susceptible. Una anomalía de la inmunorregulación de la mucosa intestinal puede tener gran importancia en la patogenia de la EII, y consta de la activación de citocinas que desencadenan una cascada de reacciones que finalizan en la inflamación del intestino. Estas citocinas son dianas conocidas o potenciales de los tratamientos de la EII.

Existen numerosos factores ambientales implicados en la patogenia de la EII, pero ninguno de ellos alcanza la importancia de la microflora intestinal. La incidencia creciente de la EII con el tiempo probablemente se deba en parte a alteraciones del microbioma. Se han demostrado asociaciones entre la EII y el lugar de residencia o la inmigración a países industrializados, una dieta occidental, un mayor uso de antibióticos a edades más tempranas, tasas de vacunación altas y menos exposición a microbios a una edad temprana. Es probable que la microflora intestinal desempeñe algún papel en la patogenia de la EII, pero aún debe dilucidarse su mecanismo exacto. Algunos factores

Tabla 362.1

Selección de los genes más importantes asociados con la enfermedad inflamatoria intestinal, así como funciones fisiológicas y vías asociadas con más frecuencia

NOMBRE DEL GEN	ENFERMEDAD ASOCIADA	FUNCIÓN DEL GEN Y VÍAS ASOCIADAS	FUNCIÓN FISIOLÓGICA	
NOD2	Proteína 2 que contiene un dominio de oligomerización de unión a nucleótidos	Enfermedad de Crohn	Reconocimiento bacteriano y respuesta, activación del NFκB y autofagia y apoptosis	Defensa innata de la mucosa
IL10	Interleucina 10	Enfermedad de Crohn	Citocina antiinflamatoria, inhibición del NFκB, regulación de JAK-STAT	Tolerancia inmunitaria
IL10RA	Receptor A de interleucina 10	Enfermedad de Crohn	Receptor de citocinas antiinflamatorias, inhibición del NFκB, regulación de JAK-STAT	Tolerancia inmunitaria
IL10RB	Receptor B de interleucina 10	Enfermedad de Crohn	Receptor de citocinas antiinflamatorias, inhibición del NFκB, regulación de JAK-STAT	Tolerancia inmunitaria
IL23R	Receptor de interleucina 23	Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa	Regulación inmunitaria, vías proinflamatorias; regulación de JAK-STAT	Interleucina 23/T colaborador 17
TKY2	Tirosina cinasa 2	Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa	Vía inflamatoria con señalización (interleucina 10 y 6, etc.) mediante actividad intracelular	Interleucina 23/T colaborador 17
IRGM	GTPasa M relacionada con la inmunidad	Enfermedad de Crohn	Autofagia y apoptosis en células infectadas con bacterias	Autofagia
ATG16L1	Proteína 1 similar a la proteína 16 relacionada con la autofagia	Enfermedad de Crohn	Vías de autofagia y apoptóticas	Autofagia
SLC22A4	Miembro 4 de la familia 22 de transportadores de solutos	Enfermedad de Crohn	Transportador de antioxidantes celulares	Transportadores de solutos
CCL2	Ligando 2 de quimiocinas con motivo C-C	Enfermedad de Crohn	Citocina implicada en la quimiotaxis de monocitos	Reclutamiento de células inmunitarias
CARD9	Miembro 9 de la familia con dominio de reclutamiento de caspasas	Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa	Regulación de la apoptosis y activación de la vía del NFκB	Estrés oxidativo
IL2	Interleucina 2	Colitis ulcerosa	Citocina implicada en la activación de células inmunitarias	Regulación de linfocitos T
MUC19	Mucina 19	Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa	Proteína mucina formadora de gel	Barrera epitelial

JAK-STAT, Janus cinasa-transductores de la señal y activadores de la transcripción; NFκB, factor nuclear potenciador de la cadena ligera κ de linfocitos B activados.

De Ashton JJ, Ennis S, Beattie RM: Early-onset paediatric inflammatory bowel disease, *Lancet* 1:147–158, 2017, Table 1, p. 148.

Tabla 362.2

Comparación de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa

CARACTERÍSTICA	ENFERMEDAD DE CROHN	COLITIS ULCEROSA	CARACTERÍSTICA	ENFERMEDAD DE CROHN	COLITIS ULCEROSA
Hemorragia rectal	A veces	Frecuente	Estenosis	Frecuente	Infrecuente
Diarrea, moco, pus	Variable	Frecuente	Fisuras	Frecuente	Infrecuente
Dolor abdominal	Frecuente	Variable	Fístulas	Frecuente	Infrecuente
Masa abdominal	Frecuente	Ausente	Megacolon tóxico	Ausente	Presente
Retraso del crecimiento	Frecuente	Variable	Colangitis esclerosante	Menos frecuente	Presente
Enfermedad perianal	Frecuente	Infrecuente	Riesgo de cánceres intestinales	Aumentado	Muy aumentado
Enfermedad rectal	Ocasional	Universal	Lesiones discontinuas (áreas respetadas)	Frecuente	Ausente
Pioderma gangrenoso	Infrecuente	Presente	Afectación transmural	Frecuente	Inusual
Eritema nodoso	Frecuente	Menos frecuente	Abscesos de las criptas	Menos frecuente	Frecuente
Ulceración bucal	Frecuente	Infrecuente	Granulomas	Frecuente	Ausente
Trombosis	Menos frecuente	Presente	Ulceraciones lineales	Infrecuente	Frecuente
Enfermedad colónica	50-75%	100%	Positividad de anticuerpos citoplásmicos perinucleares antineutrófilos	<20%	70%
Enfermedad ileal	Frecuente	Ausente, salvo ileítis por reflujo			
Enfermedad esófago-gástrica	Más frecuente	Puede observarse gastritis crónica			

ambientales son específicos de la enfermedad; por ejemplo, el tabaquismo es un factor de riesgo para la enfermedad de Crohn, pero, paradójicamente, protege frente a la colitis ulcerosa.

Por lo general, es posible diferenciar la colitis ulcerosa de la enfermedad de Crohn por sus manifestaciones clínicas y radiológicas y por los hallazgos endoscópicos e histopatológicos (tabla 362.2). En cerca del 10% de las personas con colitis crónica no se puede realizar un diagnóstico definitivo; en este caso se denomina *colitis indeterminada*. En ocasiones, en un niño con un diagnóstico inicial de colitis ulcerosa según los hallazgos clínicos puede diagnosticarse más tarde una colitis de Crohn. Esto es especialmente cierto para los pacientes más pequeños, porque la enfermedad de Crohn en esta población de pacientes se puede manifestar más a menudo como una inflamación solo colónica, simulando una colitis ulcerosa. Los tratamientos de ambas alteraciones se solapan.

Las **manifestaciones extraintestinales** son ligeramente más frecuentes en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa (tabla 362.3). El retraso del crecimiento se observa en alrededor del 15-40% de las personas con enfermedad de Crohn en el momento del diagnóstico. La disminución del ritmo de crecimiento se detecta en casi el 90% de los pacientes con

enfermedad de Crohn diagnosticada en la infancia o la adolescencia. Entre las manifestaciones extraintestinales por EII, las afectaciones articular, cutánea, ocular, bucal y hepatobiliar suelen asociarse con la colitis, ya sea ulcerosa o de Crohn. La presencia de algunos de estos signos, como la artritis periférica, el eritema nodoso y la anemia, se correlaciona con la actividad de la enfermedad intestinal; la actividad del pioderma gangrenoso se correlaciona peor, mientras que la colangitis esclerosante, la espondilitis anquilopoyética y la sacroilitis no se correlacionan con la actividad de la enfermedad intestinal. Existen tres formas de artritis: artritis periférica migratoria, que afecta sobre todo a las articulaciones grandes, espondilitis anquilopoyética y sacroilitis. La artritis periférica de la EII no suele ser destructiva. La espondilitis anquilopoyética comienza en la tercera década de vida y es más frecuente en personas con colitis ulcerosa que tienen el fenotipo del antígeno leucocitario humano B27. Los síntomas suelen ser lumbalgia y rigidez matutina; las articulaciones típicamente afectadas son la columna, las caderas, los hombros y las articulaciones sacroilíacas. La sacroilitis aislada suele ser asintomática, aunque se observa con frecuencia cuando se realiza una exploración minuciosa. El eritema nodoso es la manifestación cutánea más habitual. Las personas con eritema nodoso o pioderma gangrenoso

Tabla 362.3 Complicaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal

MUSCULOESQUELÉTICAS	CARDIACAS
Artritis periférica	Pleuropericarditis
Monoartritis granulomatosa	Miocardiopatía
Sinovitis granulomatosa	Endocarditis
Artritis reumatoide	Miocarditis
Sacroilitis	
Espondilitis anquilosante	
Dedos en palillo de tambor y artrosis hipertrófica	
Periostitis	
Osteoporosis, osteomalacia	
Rabdomiólisis	
Osteomielitis pélvica	
Osteomielitis multifocal recurrente	
Policondritis recidivante	
PIEL Y MUCOSAS	MALNUTRICIÓN
Lesiones orales	Disminución de la ingesta alimentaria
Queilitis	<ul style="list-style-type: none"> • EII • Restricción dietética
Estomatitis aftosa, glositis	Malabsorción
Enfermedad de Crohn oral granulomatosa	<ul style="list-style-type: none"> • EII • Resección intestinal • Depilección de sales biliares • Sobrecrecimiento bacteriano
Fisuras de hiperplasia inflamatoria y mucosa en empedrado	Pérdidas intestinales
Periestomatitis vegetante	<ul style="list-style-type: none"> • Electrólitos • Minerales • Nutrientes
	Aumento de las necesidades calóricas
	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación • Fiebre
DERMATOLÓGICAS	HEMATOLÓGICAS/ONCOLÓGICAS
Eritema nodoso	Anemia: deficiencia de hierro (hemorragia)
Pioderma gangrenoso	Vitamina B12 (enfermedad o resección ileal, sobrecrecimiento bacteriano, deficiencia de folato)
Síndrome de Sweet	Anemia de la inflamación crónica
Enfermedad de Crohn metastásica	Púrpura anaafilactoide (enfermedad de Crohn)
Psoriasis	Hipoesplenismo
Epidermolisis ampollosa adquirida	Anemia hemolítica autoinmunitaria
Plíomas perianales	Anomalías de la coagulación
Panarteritis nodosa	Aumento de la activación de los factores de la coagulación
Melanoma y cánceres cutáneos no-melanoma	Fibrinólisis activada
	Anticuerpo anticardiolipina
	Mayor riesgo de trombosis arterial y venosa con accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, oclusiones arteriales y venosas periféricas
	Linfoma sistémico (no entérico)
OCULARES	
Conjuntivitis	RENALES Y GENITOURINARIAS
Uveítis, iritis	Metabólicas
Epiéscleritis	<ul style="list-style-type: none"> • Formación de cristales urinarios (nefrolitiasis, ácido úrico, oxalato)
Escleritis	Nefropatía hipotasémica
Neuritis retrobulbar	Inflamación
Coriorretinitis con desprendimiento de retina	<ul style="list-style-type: none"> • Absceso retroperitoneal • Fibrosis con obstrucción ureteral • Formación de fistula
Queratopatía de Crohn	Glomerulitis
Anomalías del segmento posterior	Membranonefritis
Vasculopatía retiniana	Amiloidosis, síndrome nefrótico
BRONCOPULMONARES	
Bronquitis crónica con bronquiectasia	
Bronquitis crónica con infiltrados neutrofílicos	
Alveolitis fibrosante	
Vasculitis pulmonar	
Enfermedad de las vías aéreas pequeñas y bronquiolitis obliterante	
Enfermedad pulmonar eosinofílica	
Enfermedad pulmonar granulomatosa	
Obstrucción traqueal	

Tabla 362.3

Complicaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal (cont.)

PANCREATITIS

Secundaria a medicamentos (sulfasalazina, 6-mercaptopurina, azatioprina, nutrición parenteral)
Enfermedad de Crohn ampular
Pancreatitis granulomatosa
Disminución de la función pancreática exocrina
Colangitis esclerosante con pancreatitis

HEPATOBILIARES

Colangitis esclerosante primaria (CEP)
CEP de los conductos pequeños (pericolangitis)
Carcinoma de los conductos biliares
Esteatosis hepática
Colelitiasis
Hepatitis autoinmunitaria

ENDOCRINAS Y METABÓLICAS

Retraso del crecimiento, retraso de la maduración sexual
Tiroiditis
Osteoporosis, osteomalacia

NEUROLÓGICAS

Neuropatía periférica
Meningitis
Disfunción vestibular
Seudotumor cerebral
Migraña

Modificada de Kugathasan S: Diarrhea. En Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, editors: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2004, WB Saunders, p. 285.

tienen una probabilidad mayor de padecer artritis. Otras manifestaciones infrecuentes que ocurren en la infancia son glomerulonefritis, uveítis e hipercoagulabilidad. Se han descrito casos de enfermedad tromboembólica cerebral en niños con EII.

362.1 Colitis ulcerosa crónica

Ronen E. Stein y Robert N. Baldassano

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria crónica idiopática que se localiza en el colon y respeta las vías digestivas altas. La enfermedad suele comenzar en el recto y se extiende de forma proximal hasta una distancia variable. Cuando se localiza en el recto, la enfermedad es una proctitis ulcerosa, mientras que si afecta a todo el colon se denomina pancolitis. Alrededor del 50-80% de los pacientes pediátricos tiene una colitis extensa, mientras que los adultos suelen presentar una enfermedad distal. La *proctitis* ulcerosa tiene menos probabilidad de asociarse con manifestaciones sistémicas, aunque también responde peor al tratamiento que la forma más difusa. En alrededor del 30% de los niños que debutan con proctitis ulcerosa, evoluciona a una forma de extensión proximal. La colitis ulcerosa rara vez se observa en lactantes. En este grupo de edad, es posible que se establezca un diagnóstico erróneo de intolerancia a proteínas de la dieta (proteínas de leche de vaca), que es una alteración transitoria; los síntomas se relacionan directamente con la ingestión del antígeno responsable.

La incidencia de la colitis ulcerosa ha aumentado pero no tanto como lo ha hecho la enfermedad de Crohn; la incidencia varía con el país de origen. Las tasas de incidencia específicas de cada edad de la colitis ulcerosa en Norteamérica son de 2/100.000. La prevalencia de la colitis ulcerosa en los países del norte de Europa y en EE.UU. es de 100-200/100.000 habitantes. Afecta ligeramente más a varones que a mujeres; lo contrario se observa en la enfermedad de Crohn.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación típica de la colitis ulcerosa es la presencia de sangre, moco y pus en las heces y diarrea. Los pacientes con proctitis pueden presentar estreñimiento. Síntomas como el tenesmo, la urgencia, los retortijones abdominales (en especial con la defecación) y los ruidos intestinales nocturnos son comunes. La presentación varía desde una forma insidiosa con progresión gradual de los síntomas hasta una forma aguda y fulminante ([tabla 362.4](#) y [figs. 362.1 y 362.2](#)). La **colitis fulminante** se caracteriza por síntomas de fiebre, anemia intensa, hipalbuminemia, leucocitosis y más de cinco deposiciones sanguinolentas diarias durante 5 días. La cronicidad es una parte importante del diagnóstico; es difícil saber si un paciente tiene una colitis infecciosa subaguda, transitoria o una colitis ulcerosa cuando un niño ha tenido 1-2 semanas de síntomas. Los síntomas más prolongados suelen deberse a una EII. Puede haber anorexia, pérdida de peso y retraso del crecimiento, aunque estas complicaciones son más típicas en la enfermedad de Crohn.

Las **manifestaciones extraintestinales** que son más frecuentes en la colitis ulcerosa que en la enfermedad de Crohn son el pioderma gangren-

Tabla 362.4

Clasificación de Montreal de la extensión y la gravedad de la colitis ulcerosa

- E1 (proctitis): inflamación limitada al recto
- E2 (lado izquierdo; distal): inflamación limitada hasta la flexura esplénica
- E3 (pancolitis): la inflamación se extiende hasta la zona proximal de la flexura esplénica
- S0 (remisión): asintomática
- S1 (leve): 4 o menos deposiciones al día (con o sin sangre), ausencia de síntomas sistémicos, marcadores inflamatorios normales
- S2 (moderada): 4 deposiciones al día, signos mínimos de síntomas sistémicos
- S3 (grave): 6 o más deposiciones sanguinolentas al día, frecuencia cardíaca igual o mayor de 90 lat/min, temperatura igual o mayor de 37,5 °C, concentración de hemoglobina <10,5 g/dl, velocidad de sedimentación igual o mayor de 30 mm/h

E, extensión; S, gravedad.

De Ordás I, Eckmann L, Talamini M, et al: Ulcerative colitis, *Lancet* 380: 1606-1616, 2012, Panel 2, p. 1610.

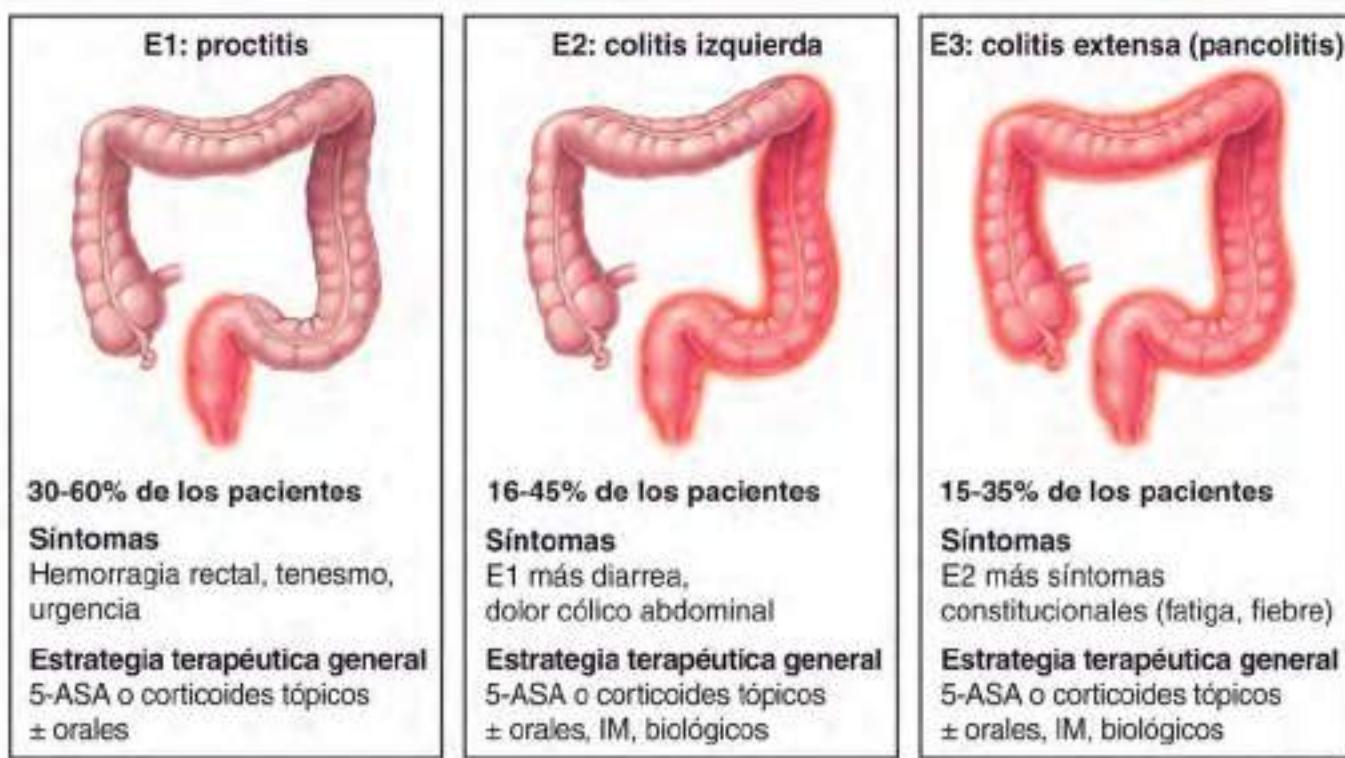
noso, la colangitis esclerosante, la hepatitis crónica activa y la espondilitis anquilopoyética. La feropenia puede deberse a una hemorragia crónica, así como a una disminución de la ingestión. La deficiencia de folatos es infrecuente, aunque puede acentuarse en niños tratados con sulfasalazina, que interfiere en su absorción. La inflamación crónica y la producción de diversas citocinas inflamatorias interfieren en la eritropoyesis y producen anemia de enfermedades crónicas. La amenorrea secundaria es frecuente durante los períodos de enfermedad activa.

La evolución de la colitis ulcerosa se caracteriza por remisión y recidiva, con frecuencia sin una explicación aparente. Después del tratamiento de los síntomas iniciales, alrededor del 5% de los niños con esta enfermedad entran en una remisión prolongada (>3 años). Cerca del 25% de los niños que debutan con una colitis ulcerosa grave requieren una colectomía en los 5 años siguientes al diagnóstico, en comparación con tan solo el 5% de aquellos en los que la enfermedad es leve. En caso de síntomas recurrentes se debe tener en cuenta la posibilidad de una infección entérica; estas infecciones pueden imitar una reagudización o realmente desencadenarla. Algunos autores consideran que el empleo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos predispone a la reagudización.

En general se piensa que el riesgo de cáncer de colon comienza a aumentar después de 8-10 años de enfermedad y a partir de entonces lo hace un 0,5-1% al año. Este riesgo se retrasa unos 10 años en personas con una colitis limitada al colon descendente. En casos de proctitis aislada, no se observa un mayor riesgo que en la población general. Dado que el cáncer de colon suele venir precedido por cambios displásicos en la mucosa, se recomienda realizar una colonoscopia con biopsia cada 1-2 años en pacientes con colitis ulcerosa con >8-10 años de evolución. Aunque esta es la actuación rutinaria actual, no se sabe si este enfoque modifica claramente la morbilidad y mortalidad. Dos aspectos sobre este plan de actuación no están claros: 1) en los estudios iniciales se puede haber sobreestimado el riesgo de cáncer de colon y, por



Fig. 362.1 Puntuación endoscópica Mayo para la colitis ulcerosa. **A**, Puntuación 0 = normal; remisión endoscópica. **B**, Puntuación 1 = leve; eritema, patrón vascular disminuido, friabilidad leve. **C**, Puntuación 2 = moderada; eritema marcado, patrón vascular ausente, friabilidad, erosiones. **D**, Puntuación 3 = grave; hemorragias espontáneas, úlceras. (Imagenes por cortesía de Elena Ricart. De Ordás I, Eckmann L, Talamini M, et al: Ulcerative colitis, Lancet 380:1606-1616, 2012, Fig. 2, p. 1610.)



J Gregory ©2016 Mount Sinai Health System

Fig. 362.2 Fenotipos de colitis ulcerosa según la clasificación de Montreal. Los síntomas y la estrategia terapéutica pueden diferir según la extensión de la enfermedad. (Ilustración de Jill Gregory. Impresa con autorización de Mount Sinai Health System.)

tanto, se ha puesto un énfasis excesivo en la necesidad de vigilancia, y 2) la detección selectiva de displasia puede no ser adecuada para la prevención de cáncer de colon en la colitis ulcerosa, dado que algunos cánceres no vienen precedidos por displasia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las principales enfermedades que deben excluirse son la colitis infecciosa, la colitis alérgica y la colitis de Crohn. En todo niño con diagnóstico de colitis ulcerosa se debe realizar un coprocultivo para descartar la presencia de patógenos entéricos, un estudio de las heces en busca de *Clostridium difficile*, huevos y parásitos, y quizás estudios serológicos para la detección de amebas (tabla 362.5). La infección por citomegalovirus puede simular una colitis ulcerosa o asociarse con una exacerbación de la enfermedad existente, por lo general en pacientes inmunodeprimidos. La principal dificultad la presenta la diferenciación de la enfermedad de Crohn, dado que la colitis inicial de esta entidad es idéntica a la de la colitis ulcerosa, sobre todo en los niños más pequeños. El aspecto macroscópico de la colitis o el desarrollo de una

enfermedad del intestino delgado conducen, en último término, al diagnóstico correcto, lo que puede ocurrir años después de la manifestación inicial.

Al principio, la colitis del síndrome hemolítico-urémico puede ser idéntica a la colitis ulcerosa precoz. Con el tiempo, los signos de hemólisis microangiopática (presencia de esquistocitos en los frotis de sangre), trombopenia e insuficiencia renal subsiguiente suelen confirmar el diagnóstico de síndrome hemolítico-urémico. Aunque la púrpura de Henoch-Schönlein puede manifestarse con dolor abdominal y heces sanguinolentas, no suele asociarse con colitis. Se puede descartar la enfermedad de Behcet por sus características típicas (v. cap. 186). Otras posibilidades son la proctitis por radiación, la colitis vírica en personas inmunodeprimidas y la colitis isquémica (tabla 362.6). En lactantes, la intolerancia a las proteínas de la dieta puede confundirse con colitis ulcerosa, aunque la primera es un problema transitorio y mejora con la eliminación de la proteína responsable, mientras que la colitis ulcerosa es muy infrecuente en este grupo de edad. La enfermedad de Hirschsprung puede producir una enterocolitis antes o pocos meses después de la corrección quirúrgica; rara vez se confunde con una colitis ulcerosa.

Tabla 362.5 Agentes patógenos que simulan una enfermedad inflamatoria intestinal

AGENTE	MANIFESTACIONES	DIAGNÓSTICO	COMENTARIOS
BACTERIAS			
<i>Campylobacter jejuni</i>	Diarrea aguda, fiebre, sangre en heces y leucocitos	Cultivo	Frecuente en adolescentes, puede recidivar
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Diarrea aguda → crónica, dolor en la fosa ilíaca derecha, adenitis mesentérica: seudoappendicitis, sangre en heces y leucocitos	Cultivo	Frecuente en adolescentes como FOD, pérdida de peso, dolor abdominal
	Manifestaciones extraintestinales, simula la enfermedad de Crohn		
<i>Clostridium difficile</i>	Inicio tras administración de antibióticos, diarrea líquida → sanguinolenta, seudomembrana en la sigmoidoscopia	Analisis de citotoxinas	Puede ser nosocomial Posible megacolon tóxico
<i>Escherichia coli</i> O157:H7	Colitis, sangre fecal, dolor abdominal	Cultivo y tipificación	Síndrome hemolítico-urémico
<i>Salmonella</i>	Diarrea líquida → sanguinolenta, transmisión por alimentos, leucocitos fecales, fiebre, dolor, retortijones	Cultivo	Habitualmente agudo
<i>Shigella</i>	Diarrea líquida → sanguinolenta, leucocitos fecales, fiebre, dolor, retortijones	Cultivo	Síntomas de disentería
<i>Edwardsiella tarda</i>	Diarrea sanguinolenta, retortijones	Cultivo	Ulceración en la endoscopia
<i>Aeromonas hydrophila</i>	Retortijones, diarrea, sangre en heces	Cultivo	Puede ser crónica Ingestión de agua contaminada
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	Diarrea, retortijones	Cultivo	Procede de mariscos
Tuberculosis	Rara vez bovina, ahora <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Área ileocecal, formación de fistulas	Cultivo, PPD, biopsia	Puede simular la enfermedad de Crohn
PARÁSITOS			
<i>Entamoeba histolytica</i>	Diarrea aguda sanguinolenta y absceso hepático, cólico	Trofozoítos en heces, ulceración en matraz de la mucosa colónica, pruebas serológicas	Viaje a área endémica
<i>Giardia lamblia</i>	Olor fétido, diarrea líquida, retortijones, flatulencia, pérdida de peso; ausencia de afectación colónica	Trofozoítos en «forma de búho» y quistes en heces; rara vez intubación duodenal	Puede ser crónica
ENTEROPATÍA ASOCIADA AL SIDA			
<i>Cryptosporidium</i>	Diarrea crónica, pérdida de peso	Microscopía de las heces	Hallazgos mucosos distintos de la EI
<i>Isospora belli</i>	Diarrea crónica, pérdida de peso	Microscopía de las heces	Localización tropical
<i>Cytomegalovirus</i>	Ulceración colónica, dolor, diarrea sanguinolenta	Cultivo, biopsia	Más frecuente cuando se reciben fármacos inmunosupresores

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de colitis o proctitis ulcerosa se basa en la presencia de una manifestación típica en ausencia de causas específicas identificables (v. tablas 362.5 y 362.6) y hallazgos endoscópicos e histológicos típicos (v. tablas 362.2 y 362.4). En un niño con síntomas durante <2-3 semanas se debe ser cauteloso en el diagnóstico de colitis ulcerosa sin antes haber descartado una infección. En un niño con síntomas subagudos en el que se sospeche el diagnóstico, este será firme cuando la biopsia colónica muestre signos de cronicidad. Las pruebas de laboratorio pueden revelar anemia (ya sea ferropénica o de enfermedades crónicas) o hipalbuminemia. Aunque la velocidad de sedimentación y la proteína C-reactiva con frecuencia están elevadas, pueden ser normales incluso en la colitis fulminante. En los casos más graves de colitis es posible que exista leucocitosis. Suelen estar elevados los valores de calprotectina fecal y parece ser un marcador más sensible y específico de inflamación digestiva que los parámetros de laboratorio típicos. El enema de bario es sugestivo pero no diagnóstico de la enfermedad aguda (fig. 362.3) o crónica (fig. 362.4).

El diagnóstico de colitis ulcerosa debe confirmarse mediante exploración endoscópica e histológica del colon (fig. 362.1). Clásicamente, la colitis ulcerosa suele comenzar en el recto con un aspecto macroscópico caracterizado por eritema, edema, pérdida del patrón vascular, granulosidad y friabilidad. Puede existir un *punto de corte*, que marca el límite entre la inflamación y el colon normal, o estar afectado todo el colon. Incluso en las áreas afectadas, la intensidad de la inflamación puede ser variable. La sigmoidoscopia flexible puede confirmar el diagnóstico; la colonoscopia puede evaluar la extensión del trastorno y descartar la colitis de Crohn. En caso de sospecha de colitis fulminante no debe realizarse una colonoscopia debido al riesgo de provocar un *megacolon tóxico* o una perforación durante el procedimiento. El grado de colitis puede evaluarse por el aspecto macroscópico de la mucosa. Por

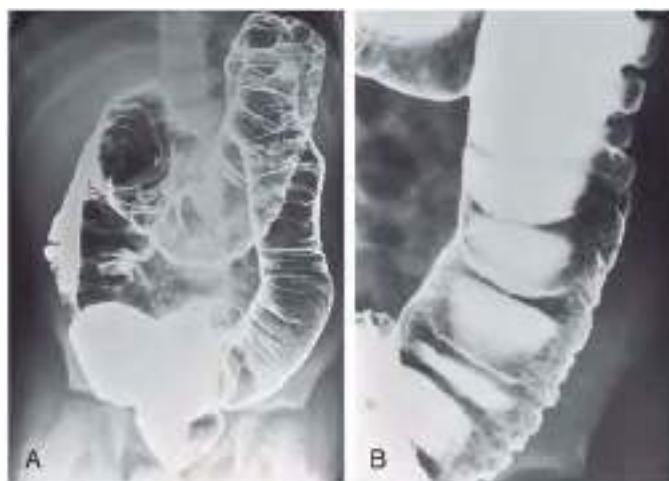


Fig. 362.3 Colitis ulcerosa. Enema de bario de doble contraste en un niño de 5 años de edad que tenía síntomas intestinales y extraintestinales intermitentes desde los 3 años. **A**, Pequeñas úlceras distribuidas de modo uniforme por la circunferencia del colon y de modo continuo desde el recto hasta el colon transverso proximal. Este patrón de afectación es típico de la colitis ulcerosa. **B**, En esta visión en cono del sigma en el mismo paciente, las pequeñas úlceras se ven representadas por una fina espículación del contorno del colon tangencial y por punteado de la superficie del colon de frente. (De Hoffman AD: The child with diarrhea. En Hilton SW, Edwards DK, editores: Practical pediatric radiology, ed 2, Philadelphia, 1994, WB Saunders, p. 260.)

Tabla 362.6 Trastornos intestinales seudoinflamatorios crónicos, incluyendo enfermedades monogénicas

INFECCIÓN (V. [tabla 362.5](#))

Asociados al SIDA

Toxinas

Inmunitarios-inflamatorios

Inmunodeficiencias combinadas graves

Agammaglobulinemia

Enfermedad granulomatosa crónica

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Inmunodeficiencias variables comunes

Enfermedades por inmunodeficiencia adquirida

Enterocolitis por proteínas de la dieta

Síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1

Enfermedad de Behcet

Hiperplasia nodular linfoides

Gastroenteritis eosinofílica

Síndrome de Omenn

Enfermedad de injerto contra huésped

Síndromes IPEX (disfunción inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al cromosoma X)

Defectos de la señalización de la interleucina 10

Enteropatía autoinmunitaria*

Colitis microscópica

Síndrome de hiperinmunoglobulina M

Síndrome de hiperinmunoglobulina E

Déficit de mevalonato cinasa

Fiebre Mediterránea familiar

Defectos de fosfolipasa Cγ2

Mutación de IL10RA

Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar de tipo 5

Síndromes linfoproliferativos ligados al cromosoma X de tipo 1 y 2 (gen XIAP)

Neutropenias congénitas

Mutación de TRIM22

Déficit de adhesión leucocitaria de tipo 1

TRASTORNOS VASCULARES-ISQUÉMICOS

Vasculitis sistémica (LES, dermatomiositis)

Púrpura de Henoch-Schönlein

Síndrome hemolítico-urémico

Granulomatosis con angitis

OTROS

Glucogenosis de tipo 1b

Epidermolisis distrófica ampollosa

Displasia ectodérmica e inmunodeficiencia ligada al cromosoma X

Disqueratosis congénita

Déficit de ADAM-17

Colitis preestenótica

Colitis de derivación

Síndrome de Kindler

Colitis por radiación

Enterocolitis necrosante neonatal

Tifritis

Colitis de Hirschsprung

Linfoma intestinal

Abuso de laxantes

Endometriosis

Síndrome de Hermansky-Pudlak

Síndrome tricohepatointérico

Síndrome tumoral hamartomatoso asociado al gen de fosfatasa y homólogo de tensina (PTEN)

*Puede ser similar al IPEX.



Fig. 362.4 Colitis ulcerosa: cambios tardíos. Este enema de bario de contraste único muestra los cambios finales de la colitis ulcerosa en una joven de 15 años de edad. El colon no tiene características, presenta una reducción del diámetro y está acortado. Hay dilatación del íleon terminal (ileitis por reflujo). (De *The child with diarrhea*. En Hoffman AD, Hilton SW, Edwards DK, editors: Practical pediatric radiology, ed 2, Philadelphia, 1994, WB Saunders, p. 262.)

células inflamatorias agudas, edema, depleción del moco y ramificación de las criptas. Este último signo no se observa en la colitis infecciosa. La presencia de granulomas, fisuras o afectación de todo el espesor de la pared intestinal (observable sobre todo en biopsias quirúrgicas más que endoscópicas) sugiere enfermedad de Crohn.

La **enfermedad perianal**, a excepción de la irritación local leve o las fisuras anales asociadas con la diarrea, debe hacer sospechar al clínico la presencia de enfermedad de Crohn. Las radiografías abdominales simples muestran pérdida de las haustras en un colon lleno de aire o dilatación intensa con megacolon tóxico. En los casos graves, el colon puede estar dilatado; un diámetro >6 cm en adultos, determinado mediante radiografías, es sugestivo de megacolon tóxico. Si es necesario explorar radiológicamente el colon en un niño con una colitis grave (para valorar la extensión de la enfermedad o para intentar descartar una enfermedad de Crohn), a veces es útil realizar un tránsito baritado esófago-gastro-duodenal con placas seriadas del intestino delgado y del colon en las fases tardías del tránsito. Si se sospecha la existencia de un megacolon tóxico, está contraindicado realizar un enema de bario.

TRATAMIENTO

Tratamiento médico

No existe un *tratamiento médico curativo* de la colitis ulcerosa; el objetivo terapéutico es controlar los síntomas y reducir el riesgo de recidiva. El objetivo secundario es minimizar la exposición a los corticoides. La intensidad del tratamiento depende de la gravedad de los síntomas.

En caso de colitis leve o leve a moderada, el fármaco de primera línea que debe utilizarse es un aminosalicilato. La sulfasalazina está compuesta por una molécula de azufre unida al ingrediente activo 5-aminosalicilato (5-ASA). Esta unión evita la absorción precoz del fármaco en el tracto gastrointestinal superior y le permite alcanzar el colon, donde se separan los dos componentes por escisión bacteriana. La dosis de sulfasalazina es de 30-100 mg/kg/24 horas (divididos en 2-4 dosis, por lo general no superiores a 2-4 g/24 horas). La hipersensibilidad al componente sulfa es el principal efecto secundario de la sulfasalazina y se produce en el 10-20% de los pacientes. Debido a la mala tolerancia, la sulfasalazina se usa menos que otros preparados 5-ASA mejor tolerados (mesalamina, 50-100 mg/kg/día; balsalazida, 2,25-6,75 g/día). Se ha demostrado que la sulfasalazina y los preparados 5-ASA constituyen un tratamiento eficaz de la colitis ulcerosa activa y para prevenir las recidivas. Se recomienda continuar la medicación incluso cuando la enfermedad esté en remisión. Estos fármacos también podrían reducir un poco el riesgo de cáncer de colon a lo largo de la vida.

Alrededor del 5% de los pacientes tiene una reacción alérgica a los 5-ASA, que se manifiesta por exantema, fiebre y diarrea sanguinolenta, que puede ser difícil de distinguir de los síntomas de un brote de colitis ulcerosa. Los preparados 5-ASA también se pueden administrar en forma de enema o como supositorio, y son especialmente útiles en la proctitis. También se emplean enemas de hidrocortisona para tratar la proctitis, pero es probable que no sea tan eficaz. Se ha demostrado que el 5-ASA oral y rectal y la monoterapia con un preparado rectal es más eficaz que su uso solo por vía oral para la colitis distal. La budesonida de liberación mantenida también puede inducir remisión en pacientes con colitis ulcerosa leve a moderada.

Se ha demostrado que los probióticos son eficaces en los adultos para mantener la remisión de la colitis ulcerosa, aunque no se ha demostrado que induzcan una remisión durante un brote activo. El papel más prometedor de los probióticos es la prevención de la reservoritis, una complicación posquirúrgica frecuente de la colectomía y la anastomosis entre el ileón y el fondo de saco anal.

Los niños con una pancolitis o colitis de grado moderado o grave refractaria al tratamiento con 5-ASA deben recibir corticoides por vía oral, principalmente prednisona. La dosis inicial habitual de prednisona es 1-2 mg/kg/24 horas (dosis máxima, 40-60 mg). Esta medicación puede administrarse en una dosis única diaria. En la colitis grave, la dosis se divide en dos y puede administrarse por vía intravenosa. Los corticoides se consideran una medicación eficaz para los brotes agudos, pero no son adecuados para el tratamiento de mantenimiento debido a la pérdida de actividad y a los efectos secundarios, como retraso del crecimiento, supresión suprarrenal, cataratas, osteopenia, necrosis aseptica de la cabeza del fémur, intolerancia a la glucosa, riesgo de infección, trastornos del estado de ánimo y efectos estéticos.

En los pacientes hospitalizados con persistencia de los síntomas a pesar de un tratamiento intravenoso con esteroides durante 3-5 días, se debe plantear una escalada terapéutica o valorar las alternativas quirúrgicas. Se puede usar el índice de actividad validado de la colitis ulcerosa pediátrica para determinar la gravedad real de la enfermedad en función de factores clínicos, y facilitar la determinación de los casos con más probabilidad de responder a corticoides o de los pacientes que precisarán un aumento de la posología (tabla 362.7).

El tratamiento produce la remisión de la enfermedad en la mayoría de los niños en un plazo de 3 meses; sin embargo, el 5-10% sigue teniendo síntomas resistentes al tratamiento después de 6 meses. Muchos niños que requieren ciclos frecuentes de corticoides se tratan con fármacos inmunomoduladores, como la azatioprina (2-2,5 mg/kg/día) o la 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/día). Los datos de estudios sin grupo control sugieren un efecto ahorrador de corticoides en muchas personas tratadas. Esta no es una buena opción en los pacientes que no responden a corticoides con colitis grave aguda, ya que la latencia es larga. El uso de tiopurina se ha asociado a trastornos linfoproliferativos. La ciclosporina, que se ha asociado con una mejoría en niños con colitis grave o fulminante, se usa de forma excepcional, debido a un elevado perfil de efectos secundarios, a su incapacidad para cambiar la evolución natural de la enfermedad y al mayor uso del infliximab, un anticuerpo monoclonal químérico frente al factor de necrosis tumoral (TNF) α , que también ha sido eficaz en algunos casos de colitis fulminante. El infliximab también ha sido eficaz en la inducción y el tratamiento de mantenimiento en niños y adultos con enfermedad de moderada a grave. Los bloqueantes del TNF se asocian con un mayor riesgo de infección (sobre todo tuberculosis) y neoplasias malignas (linfoma, leucemia). El adalimumab también está aprobado para el tratamiento de la colitis ulcerosa de moderada a grave en los adultos. El vedolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la adhesión y la migración de los leucocitos en el aparato digestivo, está aprobado para el tratamiento de la colitis ulcerosa en los adultos. El tofacitinib, un inhibidor de la Janus cinasa oral, también está aprobado para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada a grave en adultos. Una combinación específica de 3-4 antibióticos orales de amplio espectro administrada durante 2-3 semanas puede ser eficaz para tratar la colitis ulcerosa pediátrica refractaria a otros tratamientos, pero se está estudiando con más detalle en niños.

Tratamiento quirúrgico

Se realiza una colectomía en los casos de enfermedad intratable, en complicaciones derivadas del tratamiento y en la enfermedad fulminante resistente al tratamiento médico. No se ha observado un efecto beneficioso claro con el empleo de nutrición parenteral total o de una dieta elemental enteral continua en el tratamiento de la colitis ulcerosa grave. Sin embargo, la nutrición parenteral se emplea si la ingesta oral es insuficiente con el fin de preparar al paciente para cirugía si el tratamiento médico fracasa. Con cualquiera de los fármacos empleados para tratar la colitis ulcerosa, el

Tabla 362.7 Índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica

PARÁMETRO	PUNTOS
(1) DOLOR ABDOMINAL	
Ausencia de dolor	0
El dolor puede ignorarse	5
El dolor no puede ignorarse	10
(2) HEMORRAGIA RECTAL	
Ausencia de hemorragia	0
Solo pequeñas cantidades, en <50% de las deposiciones	10
Pequeñas cantidades en la mayoría de las deposiciones	20
Grandes cantidades (>50% del contenido de las deposiciones)	30
(3) CONSISTENCIA DE LAS HECES DE LA MAYORÍA DE LAS DEPOSICIONES	
Formadas	0
Parcialmente formadas	5
Completemente sin formar	10
(4) NÚMERO DE DEPOSICIONES EN 24 H	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
(5) DEPOSICIONES NOCTURNAS (CUALQUIER EPISODIO QUE DESPIERA)	
No	0
Sí	10
(6) GRADO DE ACTIVIDAD	
Sin limitación de actividad	0
Limitación de actividad ocasional	5
Actividad gravemente restringida	10
Suma del índice (0-85)	

médico siempre debe sopesar el riesgo de la medicación teniendo en cuenta el hecho de que la colitis puede tratarse con cirugía de manera exitosa.

El tratamiento quirúrgico de la colitis refractaria o fulminante es la colectomía total. El abordaje óptimo consiste en combinar esta con la anastomosis ileorrectal, en la que el cirujano conserva un segmento del recto distal y denuda la mucosa de esta zona (*pull-through* endorrectal). El ileón distal se desciende y se sutura a la zona interna del ano con un reservorio en J creado desde el ileón, justo por encima del manguito rectal. Esta técnica permite al niño mantener la continencia. Por lo general, se realiza una ileostomía temporal para proteger esta delicada anastomosis entre el manguito del reservorio y el recto, que suele cerrarse después de varios meses, restaurando la continuidad intestinal. En ese momento, la frecuencia de las deposiciones suele aumentar, aunque puede mejorar con loperamida. La principal complicación de esta intervención es la *reservoritis*, una reacción inflamatoria crónica del reservorio, que provoca diarrea sanguinolenta, dolor abdominal y, en ocasiones, febrícula. La causa de esta complicación se desconoce, aunque es más frecuente cuando el reservorio ileal se ha creado por una colitis ulcerosa que por otras enfermedades (poliposis colónica familiar). La reservoritis ocurre en el 30-40% de los pacientes con colitis ulcerosa y suele responder normalmente al tratamiento con metronidazol por vía oral o al ciprofloxacino. Se ha demostrado que los probióticos disminuyen la tasa de reservoritis, así como la recidiva de reservoritis después del tratamiento antibiótico.

Apoyo

Un aspecto esencial del tratamiento de esta enfermedad es el apoyo psicosocial, que debe basarse en una conversación entre el paciente y el médico sobre las manifestaciones y el tratamiento de su enfermedad, el consejo psicológico para el niño cuando sea necesario y el apoyo familiar prestado por un trabajador social o un consejero familiar. En algunas familias, se ha demostrado la utilidad de los grupos de terapia de apoyo. Se debe animar a los niños con colitis ulcerosa a que participen por completo en las actividades

propias de su edad, aunque durante algunos períodos de reagudización es necesario disminuir la actividad.

PRONÓSTICO

La evolución de la colitis ulcerosa está marcada por remisiones y exacerbaciones. La mayoría de los niños con esta enfermedad responde inicialmente al tratamiento médico, y muchos de los que presentan manifestaciones leves continúan respondiendo de forma adecuada y pueden permanecer en remisión durante períodos de tiempo largos recibiendo profilaxis con 5-ASA. Sin embargo, un niño con un cuadro inicial leve puede presentar síntomas refractarios. Más allá de los primeros 10 años de enfermedad, el riesgo de desarrollar cáncer de colon aumenta con rapidez, aunque se puede reducir realizando colonoscopias de control transcurridos 8-10 años del inicio de la enfermedad. Si la biopsia revela la presencia de una displasia importante, debe acelerarse la colectomía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

362.2 Enfermedad de Crohn (enteritis regional, ileítis regional, colitis granulomatosa)

Ronen E. Stein y Robert N. Baldassano

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica e idiopática que afecta a cualquier zona del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano. Aunque existen muchas similitudes entre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, también existen diferencias importantes en la evolución clínica y la distribución de la enfermedad en el tracto gastrointestinal (v. tabla 362.2). El proceso inflamatorio suele ser excéntrico y segmentario, por lo general con zonas parcheadas (zonas de intestino normal intercaladas con zonas inflamadas). Aunque la inflamación de la colitis ulcerosa se limita a la mucosa (a excepción del megacolon tóxico), la afectación gastrointestinal en la enfermedad de Crohn es con frecuencia transmural.

En comparación con la enfermedad de inicio en la edad adulta, en los niños es más probable que exista una afectación anatómica más extensa. En la presentación inicial, más del 50% de los pacientes tiene una afectación del ileón y el colon (ileocolitis), un 20% tiene solo enfermedad colónica y la afectación digestiva alta (esófago, estómago, duodeno) se observa hasta en el 30% de los niños. La afectación aislada del intestino delgado es mucho menos frecuente en la población pediátrica en relación con la adulta. La enfermedad colónica aislada es común en los niños <8 años de edad y puede ser indistinguible de la colitis ulcerosa. La localización anatómica de la enfermedad tiende a ampliarse a lo largo del tiempo en los niños.

La enfermedad de Crohn suele tener una distribución bimodal, con un primer pico en la adolescencia. La incidencia de la enfermedad de Crohn ha aumentado. En Estados Unidos, se ha descrito una incidencia de 4,56/100.000 para la enfermedad de Crohn y la prevalencia pediátrica es de 43/100.000.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Crohn puede clasificarse como inflamatoria, estenosante o penetrante. Los pacientes con enfermedad del intestino delgado tienen una mayor probabilidad de tener un patrón obstructivo (muy comúnmente con dolor en la fosa ilíaca derecha) caracterizado por fibroestenosis, mientras que los que padecen enfermedad colónica tienen una mayor probabilidad de tener síntomas debidos a la inflamación (diarrea, hemorragia, retortijones). Los fenotipos de la enfermedad cambian con frecuencia a medida que se alarga la duración de esta (la naturaleza inflamatoria se convierte en estenosante o penetrante) (fig. 362.5 y 362.6).

Los signos y síntomas sistémicos son más frecuentes en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa. Son habituales la fiebre, el malestar y la astenia de mínimos esfuerzos. El retraso del crecimiento, con retraso de la maduración ósea y del desarrollo sexual, puede preceder a los otros síntomas en 1-2 años y su probabilidad se duplica en la enfermedad de Crohn con respecto a la colitis ulcerosa. Los niños pueden presentar como única manifestación de esta alteración un retraso del crecimiento. La disminución del ritmo de crecimiento se observa en cerca del 88% de los pacientes prepúberes diagnosticados de enfermedad de Crohn, y suele preceder a los síntomas digestivos. Las causas del retraso del crecimiento son una ingesta calórica inadecuada, la absorción subóptima o la pérdida excesiva de nutrientes, los

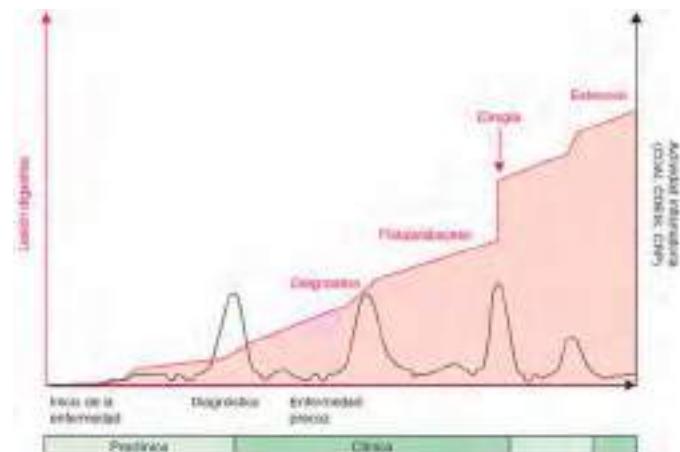


Fig. 362.5 Escala de Lémann. Visualización ejemplar de la escala de Lémann, una técnica nueva para puntuar y estudiar el daño intestinal en la enfermedad de Crohn. CDAI, índice de actividad de la enfermedad de Crohn; CDEIS, gravedad endoscópica de la enfermedad de Crohn; CRP, proteína C-reactiva. (De Baumgart DC, Sandborn WJ: Crohn's disease, Lancet 380:1590-1602, 2012, Fig. 5, p. 1596.)

efectos de la inflamación crónica sobre el metabolismo óseo y el apetito, así como el uso de corticoides durante el tratamiento. Suele producirse amenorrea primaria o secundaria y un retraso de la pubertad. Al contrario que la colitis ulcerosa, la enfermedad perianal (plicomas, fistulas, fisuras profundas, abscesos) es frecuente. La afectación gástrica o duodenal puede asociarse con vómitos y dolor epigástrico recurrentes. La obstrucción parcial del intestino delgado, por lo general secundaria al estrechamiento de la luz intestinal por la inflamación o las estenosis, puede producir síntomas de cólicos abdominales (en especial con las comidas), borborígmox y distensión abdominal intermitente (figs. 362.7 y 362.8). Se debe sospechar estenosis si el niño nota alivio de los síntomas en relación con una sensación brusca de borboteo de los contenidos intestinales en una zona localizada del abdomen. La obstrucción inflamatoria puede distinguirse de la obstrucción inducida por estenosis fibrosa mediante la tomografía por emisión de positrones/resonancia magnética (PET/RM), que determinará el tratamiento específico (fig. 362.9).

La enfermedad penetrante se demuestra por la formación de fistulas. Las fistulas enteroentericas o enterocolónicas (entre segmentos del intestino) suelen ser asintomáticas, aunque en caso de flujo importante o de sobrecrecimiento bacteriano pueden contribuir a la malabsorción (fig. 362.10). Las fistulas enterovesicales (entre el intestino y la vejiga) se originan desde el ileón o el colon sigmoide y se manifiestan por signos de infección urinaria, neumaturia o fecaluria. Las fistulas enterovaginales se originan en el recto, producen secreción fecaloidea vaginal y son difíciles de tratar. Las fistulas enterocutáneas (entre el intestino y la piel abdominal) suelen deberse a antecedentes de anastomosis quirúrgicas previas con fugas. Los abscesos intraabdominales se asocian con fiebre y dolor, aunque pueden producir relativamente pocos síntomas. Los abscesos hepáticos o esplénicos pueden presentarse con o sin una fistula local y los anorrectales suelen originarse justo por encima del ano, a nivel de las criptas de Morgagni. Los patrones de fistulas perianales son complejos a causa de los diferentes planos tisulares. El absceso perianal suele ser doloroso, aunque las fistulas perianales producen por lo general menos síntomas de lo esperado. La presencia de un drenaje purulento se suele asociar a las fistulas perianales. El absceso del psoas secundario a una fistula intestinal puede manifestarse como dolor en la cadera, disminución de la extensión de la fistula (signo del psoas) y fiebre.

Las manifestaciones extraintestinales son más frecuentes en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa; las que suelen asociarse especialmente con la enfermedad de Crohn son las úlceras aftosas orales, la artritis periférica, el eritema nodoso, las acropaquias, la episcleritis, los cálculos renales (ácido úrico, oxalato) y la colelitiasis. Cualquier de las alteraciones extraintestinales descriptas en la sección de la EII puede manifestarse en el Crohn (v. tabla 362.3). La artritis periférica no es deformante. La presentación de manifestaciones extraintestinales se suele correlacionar con la presencia de colitis.

La afectación extensa del intestino delgado, en especial en asociación con la resección quirúrgica, puede producir un síndrome del intestino corto,

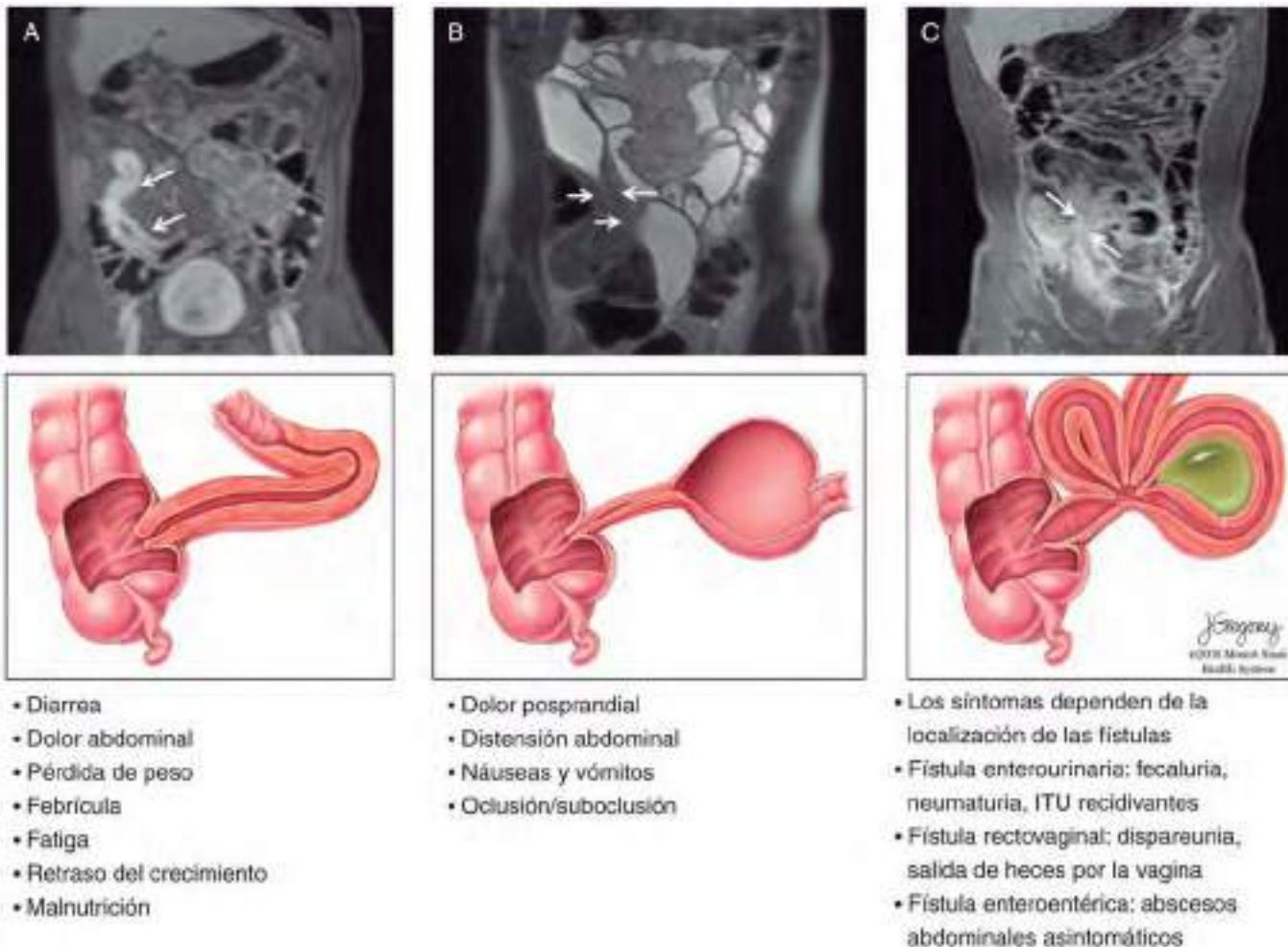


Fig. 362.6 Comportamiento de la EC según la clasificación de Montreal representada en ERM e ilustrada con los síntomas típicos. **A**, La ERM potenciada en T1 con saturación de grasa tras la inyección de quelatos de gadolinio muestra engrosamiento parietal y realce en el íleon distal (flechas) en un paciente con EC activa. **B**, La ERM potenciada en T2 muestra un estrechamiento del segmento luminal con engrosamiento parietal y dilatación proximal (flechas), lo que sugiere la presencia de una estenosis. **C**, La ERM potenciada en T1 con saturación de grasa tras la inyección de quelatos de gadolinio muestra múltiples asas de intestino delgado con realce convergente, sugestivas de fistulas enteroentéricas (flechas). La ilustración inferior muestra una fisura o úlcera profunda y transmural que da lugar a la formación de un absceso. EC, enfermedad de Crohn; ERM, enterografía por resonancia magnética; ITU, infección del tracto urinario. (Ilustración de Jill Gregory. Impresa con autorización de Mount Sinai Health System. De Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L: Crohn's disease, Lancet 389:1741–1754, 2017, Fig. 1, p. 1744.)

que es poco frecuente en niños. Las complicaciones de la disfunción o resección del íleon terminal son la malabsorción de ácido biliar con diarrea secundaria y la malabsorción de vitamina B₁₂. La estatorrea crónica puede provocar oxaluria y cálculos renales secundarios. El incremento de la ingesta de calcio puede reducir en realidad el riesgo de nefrolitiasis secundaria a la inflamación ileal. También aumenta el riesgo de colelitiasis secundaria a la disminución de ácido biliar.

Una enfermedad con esta diversidad de manifestaciones puede tener un impacto considerable en la calidad de vida del niño afectado. Por fortuna, la mayoría de los niños con enfermedad de Crohn puede seguir con sus actividades normales, aunque estas deben limitarse durante los períodos de mayor intensidad de los síntomas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los diagnósticos principales que deben distinguirse de la enfermedad de Crohn son las enteropatías infecciosas (en el caso de la enfermedad de Crohn: ileitis terminal aguda, colitis infecciosa, parásitos intestinales y abscesos perianales) (v. tablas 362.5, 362.6 y 362.8). *Yersinia* puede producir muchos de los signos radiológicos y endoscópicos del intestino delgado distal que aparecen en la enfermedad de Crohn. Los síntomas de disentería bacteriana tienen más probabilidad de confundirse con una colitis ulcerosa que con la enfermedad de Crohn. Se ha observado que la enfermedad celíaca o la infección por *Giardia* producen manifestaciones similares al Crohn, como diarrea, pérdida de peso y enteropatía perdedora

de proteínas. Aunque la tuberculosis gastrointestinal es poco frecuente, puede parecerse a una enfermedad de Crohn. La perforación del intestino por un cuerpo extraño (palillo dental) puede simular una enfermedad de Crohn localizada. Aunque el linfoma del intestino delgado puede parecerse a esta alteración, suele asociarse con defectos de relleno nodular del intestino sin ulceración ni estenosis de la luz. En los niños, el linfoma intestinal es mucho menos habitual que la enfermedad de Crohn. El dolor abdominal funcional recurrente puede ser similar al dolor de la enfermedad de Crohn del intestino delgado. La *hiperplasia nodular linfoides* del íleon terminal (un hallazgo normal) puede confundirse con la ileitis del Crohn. Un dolor o una masa con fiebre en la fossa ilíaca derecha pueden deberse a un absceso perianal. Esta entidad en ocasiones se asocia también con diarrea.

El retraso del crecimiento puede ser la única manifestación de la enfermedad de Crohn; otros trastornos que deben descartarse son la deficiencia de hormona del crecimiento, o la enteropatía por gluten (enfermedad celíaca), el síndrome de Turner o la anorexia nerviosa. Si la artritis precede a las manifestaciones intestinales, se puede realizar un diagnóstico inicial de artritis reumatoide juvenil. La manifestación inicial puede ser una anemia refractaria que podría confundirse con una alteración hematológica primaria. La enfermedad granulomatosa crónica de la infancia puede producir cambios inflamatorios en el intestino y enfermedad perianal. El estrechamiento antral de esta enfermedad puede confundirse con las estenosis secundarias a la enfermedad de Crohn. Otras inmunodeficiencias o procesos autoinflamatorios y trastornos monogenéticos pueden presentarse con síntomas



Fig. 362.7 Enfermedad de Crohn estenótica. Hay una acusada estenosis del íleon terminal en este muchacho de 16 años de edad. Borramiento inflamatorio de los pliegues de la mucosa y pequeñas úlceras caracterizan el segmento proximal no estenosado. (De Hoffman AD: *The child with diarrhea*. En Hilton SW, Edwards DK, editors: Practical pediatric radiology, ed 2, Philadelphia, 1994, WB Saunders, p. 267.)

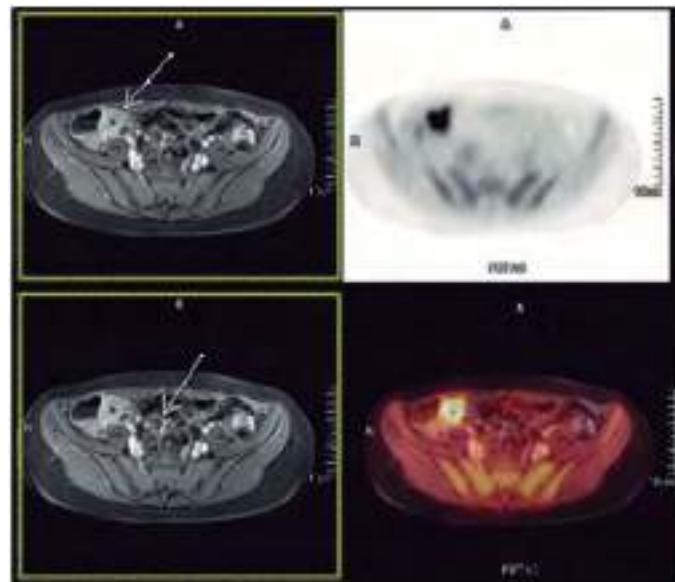


Fig. 362.9 Corregistro y fusión de PET/RM (PET, tomografía por emisión de positrones; RM, resonancia magnética) (imagen derecha en la fila inferior) que muestra una estenosis fibrosa de la última asa intestinal (arriba, flecha) con inflamación activa e inflamación simultánea del mesenterio ileocólico (abajo, flecha). (De Pellino G, Nicolai E, Catalano OA, et al: PET/MR versus PET/CT imaging: impact on the clinical management of small-bowel Crohn's disease, J Crohn Colitis 10[3]:277–285, 2017, Fig. 3.)

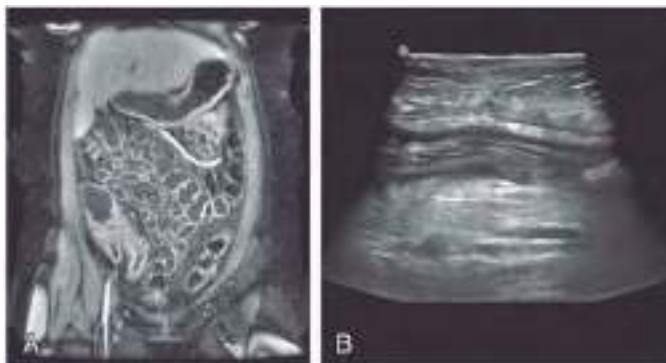


Fig. 362.8 Estenosis en la enfermedad de Crohn. **A**, Enterografía mediante resonancia magnética de una enfermedad de Crohn restringida al íleon terminal (categoría de Montreal 1) con estenosis inflamatoria. **B**, Imagen ecográfica de una estenosis intestinal en la enfermedad de Crohn. (De Baumgart DC, Sandborn WJ: *Crohn's disease*, Lancet 380:1590–1602, 2012, Fig. 4, p. 1596.)

gastrointestinales sugestivos de EII, sobre todo en la enfermedad de inicio muy precoz o de inicio en los lactantes/niños pequeños (v. tabla 362.6).

DIAGNÓSTICO

La enfermedad de Crohn puede manifestarse por una variedad de combinaciones de síntomas (v. fig. 362.6), que al principio pueden ser sutiles (retraso del crecimiento o dolor abdominal aislado), lo que explica por qué el diagnóstico puede retrasarse hasta 1 o 2 años después de su inicio. El diagnóstico de la enfermedad de Crohn depende del hallazgo de características clínicas típicas de la enfermedad (anamnesis, exploración física, pruebas de laboratorio y hallazgos endoscópicos o radiológicos), que descartan enfermedades específicas que simulan la enfermedad de Crohn y demuestran la cronicidad. La historia incluye cualquier combinación de dolor abdominal (en especial en la fossa ilíaca derecha), diarrea, vómitos, anorexia, pérdida de peso, retraso del crecimiento y manifestaciones extraintestinales. Solo el 25% inicialmente tienen la tríada de diarrea, pérdida de peso y dolor abdominal. La mayoría no tienen diarrea, y solo el 25% hemorragia digestiva.



Fig. 362.10 Enfermedad de Crohn: senos y fistula. La ileocolitis intensa ha dado como resultado una fistula ileocecal (flechas inferiores) y formación de senos en el colon ascendente (**a**) (flechas superiores, a la izquierda). **c**, ciego (punta de flecha); **it**, íleon terminal (flechas superiores, a la derecha). (De *The child with diarrhea*. En Hoffman AD, Hilton SW, Edwards DK, editors: Practical pediatric radiology, ed 2, Philadelphia, 1994, WB Saunders, p. 268.)

Tabla 362.8 Diagnóstico diferencial de los síntomas de presentación de la enfermedad de Crohn

SÍNTOMA DE PRESENTACIÓN PRIMARIO	CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS
Dolor en la fosa ilíaca derecha, con o sin masa	Apendicitis, infección (p. ej., <i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia</i> spp.), linfoma, invaginación, adenitis mesentérica, divertículo de Meckel, quiste ovárico
Dolor abdominal periumbilical crónico o epigástrico	Síndrome de intestino irritable, estreñimiento, intolerancia a la lactosa, enfermedad péptica
Hemorragia rectal, sin diarrea	Fisura, pólipos, divertículo de Meckel, síndrome de úlcera rectal
Diarrea sanguinolenta	Infección, síndrome hemolítico-urémico, púrpura de Henoch-Schönlein, intestino isquémico, colitis por radiación
Diarrea acuosa	Síndrome del intestino irritable, intolerancia a la lactosa, giardiasis, infección por <i>Cryptosporidium</i> , sorbitol, laxantes
Enfermedad perirectal	Fisura, hemorroide (rara) infección estreptocócica, condiloma (raro)
Retraso del crecimiento	Endocrinopatía
Anorexia, pérdida de peso	Anorexia nerviosa
Artritis	Colagenosis vascular, infección
Anomalías hepáticas	Hepatitis crónica

De Kugathasan S: Diarrhea. En Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, editors: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2004, WB Saunders, p. 287.

Los niños con enfermedad de Crohn suelen estar crónicamente enfermos. Con frecuencia presentan pérdida de peso, retraso del crecimiento y desnutrición. El primer signo de retraso del crecimiento es un ritmo más lento de crecimiento en altura, que puede aparecer hasta en el 88% de los pacientes prepúberales con enfermedad de Crohn y suele preceder a los síntomas. Los niños con enfermedad de Crohn suelen estar pálidos, con un menor nivel de energía y poco apetito; este último síntoma se debe, a veces, a la asociación entre las comidas y el dolor abdominal o la diarrea. Puede observarse un dolor difuso a la palpación abdominal o localizado en la fosa ilíaca derecha, donde en ocasiones se palpa una masa blanda o una plenitud. La enfermedad perianal, cuando está presente, puede ser característica. Los plicomás anales grandes (1-3 cm de diámetro) o las fistulas perianales con drenaje purulento son sugestivas de enfermedad de Crohn. Pueden encontrarse acropaquias, signos de artritis y manifestaciones cutáneas.

El hemograma completo suele mostrar anemia, por lo general con un componente ferropénico, así como trombocitosis. A pesar de que la velocidad de sedimentación y la proteína C-reactiva están a menudo elevadas, pueden ser normales. El nivel de albúmina sérica puede estar disminuido, lo que indica una inflamación del intestino delgado o una enteropatía perdadora de proteínas. La calprotectina o la lactoferrina fecales suelen estar elevadas y cada vez se emplean más a menudo como marcadores más sensibles y específicos de inflamación intestinal que los parámetros serológicos. Numerosos marcadores serológicos, inmunitarios y genéticos pueden ser anormales, aunque aún está por definir cuáles son sus mejores aplicaciones.

En los niños con sospecha de enfermedad de Crohn, se debe realizar una exploración de los intestinos delgado y grueso, así como del tubo digestivo alto tanto con endoscopia como con estudios radiológicos. Deberían realizarse una esofagogastroduodenoscopia y una ileocolonoscopia para evaluar adecuadamente el tubo digestivo superior, el ileón terminal y todo el colon. Los hallazgos de la colonoscopia consisten en cambios inflamatorios inespecíficos parcheados (eritema, friabilidad, pérdida del patrón vascular), úlceras aftosas, úlceras lineales, nodularidad y estenosis. La biopsia puede mostrar solo cambios inflamatorios crónicos inespecíficos. Los granulomas no caseífiantes, similares a los de la sarcoidosis, son los hallazgos histológicos más típicos, aunque a menudo no están presentes. La inflamación transmural también es característica, pero solo se puede identificar en las muestras quirúrgicas.

Los estudios radiológicos son necesarios para evaluar todo el intestino delgado y buscar signos de enfermedad estenosante o penetrante. En los estudios radiológicos pueden apreciarse diversos signos. Las radiografías abdominales simples pueden ser normales o mostrar una obstrucción parcial del intestino delgado, o bien imágenes en huellas dactilares en la pared colónica. Un estudio con contraste del tracto gastrointestinal superior con seguimiento del mismo a lo largo del intestino delgado muestra la presencia de úlceras aftosas y pliegues nodulares engrosados, así como estenosis de la luz. Las úlceras lineales dan un aspecto de empedrado a la superficie de la mucosa. Las asas intestinales suelen estar separadas por el engrosamiento de

la pared intestinal y del mesenterio. Otras manifestaciones radiográficas que pueden sugerir una enfermedad de Crohn más grave son las fistulas entre segmentos intestinales (enteroentéricas o enterocolónicas), los trayectos fistulosos y las estenosis (v. figs. 362.7, 362.8 y 362.10).

El tránsito esofagogastrroduodenal con seguimiento del contraste de bario por el intestino delgado solía ser el estudio de elección para la exploración de este último, pero la enterografía por TC y resonancia magnética (RM), así como la ecografía del intestino delgado, cada vez se utilizan más. La RM y la ecografía tienen la ventaja de no exponer al paciente a radiación ionizante. La enterografía por TC y RM también permiten evaluar la presencia de signos extraluminales, como abscesos o flemones. La RM pélvica también es útil para delimitar la extensión de la afectación perianal. La PET/RM puede ayudar a definir las lesiones obstructivas y las de tipo inflamatorio o fibroso (v. fig. 362.9).

La endoscopia con videocápsula es otra modalidad que permite evaluar la mucosa del intestino delgado. Este estudio puede poner de relieve inflamación o ulceración de la mucosa que con las modalidades de imagen tradicionales podría haberse pasado por alto. Sin embargo, la endoscopia con videocápsula está contraindicada en presencia de enfermedad estenótica, pues se requeriría una intervención quirúrgica para extraer una videocápsula que no pueda atravesar el intestino debido a una estenosis. Si se sospecha una enfermedad estenótica, se puede deglutir una cápsula de permeabilidad antes de la videocápsula para evaluar el paso a través del tracto digestivo.

TRATAMIENTO

La enfermedad de Crohn no se cura con tratamiento médico ni quirúrgico. El objetivo terapéutico es aliviar los síntomas y prevenir las complicaciones de la inflamación crónica (anemia, retraso del crecimiento), evitar las recidivas, minimizar la exposición a corticoides y, si es posible, favorecer la curación de la mucosa.

Tratamiento médico

Las diferentes modalidades terapéuticas específicas utilizadas dependen de la localización de la enfermedad, la gravedad de la inflamación, la edad del paciente y la presencia de complicaciones (abscesos). Tradicionalmente se ha venido utilizando un tratamiento escalonado para la enfermedad de Crohn pediátrica, en el que la enfermedad inicial se trata con corticoides y menos medicación inmunosupresora. El siguiente paso del tratamiento se adoptaría en caso de que aumentase la gravedad de la enfermedad, que el paciente fuese refractario a la medicación o que demostrase dependencia de los corticoides. Se ha propuesto también una estrategia descendente, sobre todo en adultos, después de que en numerosos estudios se demostrase una mayor eficacia. Con esta estrategia, los pacientes con una enfermedad de Crohn moderada a grave se tratan inicialmente con fármacos modificadores de la enfermedad más potentes, con la finalidad de lograr la cicatrización de la mucosa, o una remisión profunda, en las fases iniciales de la enfermedad. Parece que esta alternativa aumenta la probabilidad de remisión a largo plazo, a la vez que disminuye la exposición a corticoides. Se han descrito mejores

tasas de remisión y de crecimiento utilizando el enfoque descendente en pediatría y esta estrategia terapéutica se utiliza cada vez más en los niños. Sin embargo, aún está por determinar el papel preciso de esta estrategia en la población pediátrica.

5-aminosalicilatos

En el caso de una enfermedad leve del ileon terminal o del colon, se intenta un ciclo inicial con mesalamina (50-100 mg/kg/día, máximo 3-4 g). Existen formulaciones farmacéuticas específicas que liberan el compuesto activo 5-ASA en el intestino delgado, el ileon y en el colon, o solo en el colon. Las preparaciones rectales se utilizan para la inflamación del colon distal.

Antibióticos/probióticos

Diversos antibióticos, como el metronidazol (10-22,5 mg/kg/día), se utilizan en las complicaciones infecciosas y son el tratamiento de primera línea para la enfermedad perianal (aunque esta suele recidivar cuando se interrumpe el antibiótico). Además las dosis bajas de antibióticos pueden ser eficaces para el tratamiento de las formas leves o moderadas de Crohn. Hasta la fecha, no se ha demostrado que los probióticos sean eficaces para la inducción o el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn pediátrica.

Corticoides

Los corticoides siguen siendo un pilar fundamental del tratamiento para las exacerbaciones agudas de la enfermedad de Crohn pediátrica, porque suprimen con eficacia la inflamación aguda y alivian los síntomas con rapidez (prednisona, 1-2 mg/kg/día, máximo 40-60 mg). El objetivo es disminuir de forma progresiva las dosis tan pronto como la enfermedad sea quiescente. Las pautas de descenso pueden variar y la enfermedad puede reactivarse durante este proceso. No está indicado continuar los corticoides como tratamiento de mantenimiento, porque, además de sus efectos secundarios, aparece tolerancia y los esteroides no han demostrado que modifiquen la evolución de la enfermedad ni que favorezcan la curación de la mucosa. También se utiliza una formulación especial de budesonida de liberación ileal controlada. Se trata de un corticoide con actividad antiinflamatoria local sobre la mucosa intestinal y con un elevado metabolismo de primer paso hepático que también se emplea en la enfermedad ileal o ileocecal leve o moderada (dosis adulta, 9 mg/día). La budesonida de liberación mantenida parece ser más eficaz que la mesalamina en el tratamiento de la enfermedad ileocólica, pero es menos eficaz que la prednisona. Aunque la budesonida es menos eficaz que los corticoides tradicionales, provoca menos efectos secundarios relacionados con los esteroides.

Inmunomoduladores

Alrededor del 70% de los pacientes necesitan un aumento escalonado del tratamiento farmacológico durante el primer año tras el diagnóstico de la enfermedad de Crohn. En algunas personas con una escasa respuesta a la prednisona o que son corticodependientes, los inmunomoduladores, como la azatioprina (2-2,5 mg/kg/día) o la 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/día) pueden ser eficaces. Dado que el efecto beneficioso de estos fármacos puede retrasarse hasta 3-4 meses después de iniciado el tratamiento, no son útiles de forma aguda; el empleo precoz de estos fármacos puede ayudar a disminuir las dosis acumuladas de prednisona en los primeros 1-2 años de tratamiento. Las variaciones genéticas en los sistemas enzimáticos responsables del metabolismo de estos agentes (tiopurina-S-metiltransferasa o TPMT) pueden afectar a las tasas de respuesta y a la potencial toxicidad. Se han desarrollado trastornos linfoproliferativos por el uso de tiopurina en pacientes con EII. Otros efectos tóxicos frecuentes son hepatitis, pancreatitis, aumento de riesgo de cáncer cutáneo, aumento de riesgo de infecciones y un ligero aumento del riesgo de linfomas.

El metotrexato es otro inmunomodulador eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa y ha demostrado que mejora la velocidad de ganancia de talla en el primer año de administración. Las ventajas de este fármaco consisten en su posología una vez a la semana por vía subcutánea u oral (10-15 mg/m², dosis de adulto 25 mg/semana), así como un inicio de acción más rápido (6-8 semanas) que la azatioprina o la 6-mercaptopurina. Se suele administrar simultáneamente ácido fólico para reducir los efectos secundarios de la medicación. La administración de ondansetrón antes del metotrexato parece disminuir el riesgo de náuseas, que es el efecto adverso más frecuente. La toxicidad más frecuente es la hepatitis. Los inmunomoduladores son eficaces para el tratamiento de las fistulas perianales.

Terapia biológica

El tratamiento con anticuerpos dirigidos frente a los mediadores de la inflamación se utiliza en los pacientes con enfermedad de Crohn. El infliximab, un anticuerpo monoclonal químérico frente al TNF-α, ha demost-

rado ser eficaz para la inducción y el mantenimiento de la remisión y la curación de la mucosa en la enfermedad de Crohn crónicamente activa moderada o grave, la curación de las fistulas perianales, el ahorro en el uso de esteroides y la prevención de recidivas postoperatorias. Los datos pediátricos han respaldado además que se logra un mejor crecimiento con la administración de este fármaco. Su inicio de acción es bastante rápido y se administra inicialmente en tres infusiones durante un periodo de 6 semanas (semanas 0, 2 y 6), seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas. La duración de la respuesta al infliximab es variable y a menudo es necesario intubación aumentando la dosis (dosis mayores o a intervalos más breves). La determinación de los valores séricos de infliximab antes de la infusión puede ayudar a guiar las decisiones de la posología. Los efectos adversos son reacciones a la infusión, mayor incidencia de infecciones (especialmente reactivación de la tuberculosis latente), mayor riesgo de linfoma y desarrollo de autoanticuerpos. El desarrollo de anticuerpos frente a infliximab (ATI) se asocia con una mayor incidencia de reacciones a la infusión y una menor duración de la respuesta. La posología pautada de forma regular del infliximab, a diferencia de su administración episódica a demanda, se asocia con una reducción de la concentración de ATI. Se debería realizar una prueba de derivado proteico purificado (PPD) para tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con infliximab.

El adalimumab, un anticuerpo monoclonal contra el TNF-α totalmente humanizado que se administra por vía subcutánea, también ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Crohn crónicamente activa moderada o grave en adultos y niños. Después de una dosis de carga, suele administrarse cada 2 semanas, aunque a veces es preciso aumentar la dosis escalonadamente. El vedolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la adhesión y la migración de los leucocitos hacia el aparato digestivo, está aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en adultos. Al igual que el infliximab, el vedolizumab se administra inicialmente en tres infusiones durante un periodo de 6 semanas seguidas de una dosis de mantenimiento comenzando cada 8 semanas. Sin embargo, el inicio de acción del vedolizumab es más lento en comparación con el infliximab y el adalimumab. Por tanto, puede que se requieran tratamientos concomitantes hasta observar una respuesta. Puede ser necesario aumentar la dosis a cada 4 semanas en algunos pacientes que dejan de responder, pero esto se está estudiando. El ustekinumab, un anticuerpo monoclonal contra las interleucinas 12 y 23, se ha aprobado recientemente para el tratamiento de la enfermedad de Crohn de moderada a grave activa de forma crónica en adultos. Se administra una dosis de carga por vía intravenosa, seguida de una dosis de mantenimiento por vía subcutánea cada 8 semanas. En la actualidad, se están evaluando nuevas moléculas antiadhesión selectivas y tratamientos de molécula pequeña, como un oligonucleótido antisentido por vía oral dirigido contra SMAD7 que actúa sobre la señalización del TGF-β.

Tratamiento nutricional enteral

La terapia nutricional enteral exclusiva, mediante la cual se aportan todas las calorías que necesita el paciente a través de una fórmula, es eficaz como tratamiento primario y de apoyo. El abordaje con nutrición enteral es rápido en el comienzo de la respuesta y tan eficaz como otros tratamientos. Los estudios pediátricos sugieren una eficacia similar a la prednisona para la mejora de los síntomas clínicos, pero el tratamiento nutricional enteral es mejor que los esteroides para la verdadera curación de la mucosa. Como los pacientes afectados tienen poco apetito y estas fórmulas son relativamente desagradables, se administran en infusión nasogástrica o por gastrostomía, por lo general de noche. Las ventajas son que está relativamente exenta de efectos secundarios, que evita problemas asociados con la administración de corticoides y que trata simultáneamente la rehabilitación nutricional. Los niños pueden participar en las actividades diarias normales. Un inconveniente importante de este abordaje es que los pacientes no son capaces de tomar una dieta normal porque están recibiendo todas sus calorías de la fórmula. Una estrategia novedosa con éxito consiste en administrar el 80-90% de las necesidades calóricas a través de una fórmula, permitiendo que los niños ingieran algo, y podría ser la opción ideal en los niños con problemas de crecimiento.

Los suplementos orales hipercalóricos, aunque son eficaces, no se suelen tolerar porque inducen saciedad precoz o exacerbar los síntomas (dolor abdominal, vómitos o diarrea). Sin embargo, deben plantearse en casos de niños cuya ganancia ponderal sea subóptima, incluso aunque no sean candidatos para el tratamiento nutricional enteral exclusivo. Se ha demostrado la eficacia de la administración continua de alimentación nocturna por vía nasogástrica en casos de desnutrición crónica y retraso del crecimiento, con un riesgo de complicaciones mucho menor que la hiperalimentación parenteral.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico se debería reservar para indicaciones muy precisas. La tasa de recidiva después de la resección intestinal es elevada ($>50\%$ en 5 años); el riesgo de requerir una cirugía adicional aumenta con cada operación. Las posibles complicaciones de la intervención quirúrgica son: desarrollo de fistulas o estenosis, fuga anastomótica, obstrucción parcial postoperatoria del intestino delgado secundaria a adherencias y el síndrome del intestino corto. La cirugía es el tratamiento de elección en la enfermedad localizada en el intestino delgado o en el colon, que no responde al tratamiento médico, la perforación intestinal, las estenosis fibrosadas con obstrucción parcial sintomática del intestino delgado y la hemorragia incoercible. El absceso intraabdominal o hepático algunas veces puede tratarse con éxito mediante un catéter de drenaje guiado por ecografía o mediante TC y antibioticoterapia intravenosa concomitante. Si este abordaje no es eficaz, se requiere un drenaje quirúrgico abierto. El retraso del crecimiento se consideró en su momento una indicación de resección; si no hay otras indicaciones, esta estrategia no ha demostrado ser beneficiosa y se prefiere un tratamiento médico y/o terapia nutricional.

Con frecuencia, el absceso perianal debe drenarse, a no ser que lo haga de forma espontánea. En general, las fistulas perianales reciben un tratamiento combinado médico y quirúrgico. A menudo, el cirujano coloca un drenaje a través de la fistula para dejar su trayecto abierto y drenando activamente mientras se administra el tratamiento médico, para evitar la formación de un absceso perianal. Una fistula perianal muy sintomática puede requerir una fistulectomía; sin embargo, esta técnica solo debe plantearse si la localización permite no lesionar el esfínter.

El abordaje quirúrgico de la enfermedad de Crohn consiste en extirpar una región intestinal lo más limitada posible. No existen pruebas de que la extirpación del intestino hasta los márgenes libres de lesiones histológicas evolucione mejor que la extirpación exclusiva de las áreas muy afectadas. Esto último reduce el riesgo de síndrome del intestino corto. El abordaje laparoscópico cada vez se utiliza más y permite acortar el tiempo de recuperación postoperatoria. Una técnica para tratar las estenosis sintomáticas del intestino delgado es realizar una plastia de la estenosis en lugar de una resección. El cirujano lleva a cabo una incisión longitudinal a lo largo de la estenosis y después cierra la incisión con suturas transversales. Este abordaje es ideal para estenosis cortas sin enfermedad activa. La tasa de reintervención no es mayor con esta técnica que con la resección y permite preservar la longitud del intestino. El tratamiento médico postoperatorio con agentes tales como mesalamina, metronidazol, azatioprina y, más recientemente, infliximab, se administra con frecuencia para disminuir la probabilidad de recidiva postoperatoria.

La enfermedad perianal grave puede ser incapacitante y difícil de tratar si no responde al tratamiento médico. La derivación del colon puede permitir que esta zona esté menos activa; pero cuando se vuelve a conectar, la actividad de la enfermedad suele recidivar.

Apoyo

Los problemas psicosociales del niño con enfermedad de Crohn son la sensación de ser diferente, la preocupación sobre la imagen corporal, la dificultad para participar de forma completa en actividades propias de su edad y los conflictos familiares secundarios al estrés añadido por la enfermedad. El apoyo social es un componente importante del tratamiento de esta enfermedad. Con frecuencia, los padres están interesados en conocer a niños con problemas similares, aunque los niños suelen rechazarlo. El apoyo social y el consejo psicológico individual son esenciales en la aceptación de un problema difícil en una edad que ya tiene bastantes problemas de ajuste. Los pacientes que están socialmente «conectados» evolucionan mejor. Un aspecto importante del tratamiento es la educación continua sobre la enfermedad, dado que los niños suelen colaborar mejor si comprenden y se anticipan a los problemas. La Crohn and Colitis Foundation of America tiene sedes locales en todo Estados Unidos y financia varios campamentos de 1 semana regionales para niños con esta enfermedad.

PRONÓSTICO

La enfermedad de Crohn es un trastorno crónico asociado con una morbilidad elevada y una mortalidad baja. Los síntomas suelen recidivar a pesar del tratamiento y, muchas veces, sin una explicación aparente. La pérdida de peso y el retraso del crecimiento suelen mejorar con tratamiento y atendiendo a las necesidades nutricionales. Hasta en un 15% de los niños con un retraso del crecimiento precoz secundario a la enfermedad de Crohn, el crecimiento lineal disminuye de forma permanente. La osteopenia es particularmente habitual en personas con desnutrición crónica y exposición frecuente a dosis elevadas de corticoides. La absorciometría de rayos X de doble energía puede ayudar a identificar a los pacientes con

riesgo de desarrollar osteopenia. Los fármacos que permiten limitar el uso de corticoides, los ejercicios con pesos y la mejora nutricional, incluida la suplementación con vitamina D y calcio, pueden mejorar la mineralización ósea. Algunas de las manifestaciones extraintestinales pueden, por sí mismas, ser una causa destacada de morbilidad. Entre ellas se incluye la colangitis esclerosante, la hepatitis crónica activa, el pioderma gangrenoso y la espondilitis anquilopoyética.

El área intestinal afectada y las complicaciones del proceso inflamatorio tienden a aumentar con el tiempo, y consisten en estenosis intestinales, fistulas, enfermedad perianal y abscesos intraabdominales o retroperitoneales. La mayoría de las personas con enfermedad de Crohn precisa en alguna ocasión cirugía por alguna de estas complicaciones diversas; la tasa de reintervención es elevada. La cirugía pocas veces es curativa y debe evitarse salvo en las indicaciones específicas citadas previamente. Un tratamiento farmacológico más intensivo y en una fase más temprana de la enfermedad con el objetivo de curar la mucosa puede mejorar el pronóstico a largo plazo, y es un campo en el que se está investigando. El riesgo de cáncer de colon en personas con colitis de Crohn de larga duración se acerca a las tasas observadas en la colitis ulcerosa, y está indicada una colonoscopia de control después de 10 años de enfermedad colónica.

A pesar de estas complicaciones, la mayoría de los niños con enfermedad de Crohn lleva una vida activa y plena, con reactivaciones intermitentes de los síntomas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

362.3 Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy precoz

Ronen E. Stein y Robert N. Baldassano

La EII puede clasificarse según la edad de comienzo: EII de inicio pediátrico (<17 años), inicio precoz (<10 años), inicio muy precoz (<6 años), inicio en lactantes/niños pequeños (0-2 años) e inicio neonatal (<28 días). La incidencia de EII pediátrica está aumentando y las tasas más elevadas de incremento se observan en niños pequeños. La EII de inicio muy precoz (EII-IMP) supone hasta el 15% de los casos de EII de inicio pediátrico, con una prevalencia estimada de 14/100.000 niños. Alrededor del 1% de los niños con EII se diagnostican antes de los 2 años.

Aunque la EII es un trastorno complejo en la que la genética, el sistema inmunitario, el microbioma y los factores ambientales intervienen en su desarrollo, los niños con EII-IMP son más propensos a tener una causa monogénica de su enfermedad. Los avances en los análisis genéticos han permitido identificar nuevas vías genéticas relacionadas con el desarrollo de la EII-IMP. Muchas de estas vías contienen genes asociados con inmunodeficiencias primarias (v. [tablas 362.1 y 362.6](#)). Los antecedentes familiares de EII en familiares de primer grado son más frecuentes en niños diagnosticados a una edad más precoz. Alrededor del 44% de los niños diagnosticados de colitis ulcerosa antes de los 2 años tienen un familiar de primer grado con EII, frente al 19% de los niños mayores con EII.

La EII-IMP tiene un fenotipo clínico particular, caracterizado por una mayor probabilidad de afectación extensa del colon y una tendencia mayor hacia una evolución más agresiva de la enfermedad que es refractaria a los tratamientos convencionales. Sin embargo, existe un espectro de presentaciones clínicas en esta población, incluidos pacientes con formas más leves de la enfermedad y una evolución más tradicional de esta. Los pacientes más jóvenes con EII pueden presentar cualquier combinación de diarrea, dolor abdominal, vómitos y retraso del crecimiento. Puede producirse una enfermedad perirectal grave que suele asociarse con formas monogénicas de EII-IMP, incluidas las causadas por mutaciones del gen del receptor de la interleucina 10.

El diagnóstico de EII se confirma en última instancia mediante endoscopia alta e ileocolonoscopia. Se pueden observar los hallazgos histológicos clásicos de EII, aunque los hallazgos atípicos, como la presencia de una apoptosis epitelial extensa, podrían indicar la existencia de una enfermedad monogénica. La mayoría de los niños con EII-IMP tendrán una inflamación asociada del colon en la ileocolonoscopia. Sin embargo, la inflamación puede ser extensa y afectar a todo el colon, lo que dificulta diferenciar entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa; en el 11-22% de los pacientes con EII-IMP se diagnostica inicialmente una *colitis indeterminada*. Además, en el 60% de los pacientes con EII-IMP se establece un diagnóstico inicial de colitis ulcerosa. Sin embargo, debido a que los niños con EII-IMP son más propensos a presentar una extensión de la enfermedad con el tiempo, algunos

pacientes en quienes se diagnosticó inicialmente una colitis indeterminada o una colitis ulcerosa pueden reclasificarse al final como afectados por una enfermedad de Crohn más adelante.

El diagnóstico diferencial de la EII-IMP es similar al de los niños mayores y adultos, incluidas las colitis infecciosas y alérgicas (v. [tabla 362.5](#)). Sin embargo, las inmunodeficiencias primarias, como la enfermedad granulomatosa crónica, la inmunodeficiencia común variable, la inmunodeficiencias combinada grave, el síndrome de Wiskott-Aldrich y el síndrome de inmunodisregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al X son los cuadros principales en el diagnóstico diferencial (v. [tabla 362.6](#)). Por tanto, la evaluación inmunológica es un componente crucial del diagnóstico y del tratamiento. Los antecedentes de autoinmunidad, infecciones atípicas, infecciones recidivantes, trastornos cutáneos y/o anomalías del pelo podrían indicar una inmunodeficiencia subyacente. Las pruebas de laboratorio podrían incluir el análisis citométrico de dihidrorrodamina, inmunoglobulinas cuantitativas, títulos vacunales, así como análisis de la función de los linfocitos B y T. Se pueden realizar análisis inmunológicos más específicos en función de la historia clínica. Las modalidades de análisis genéticos, como la secuenciación del exoma completo, son útiles para identificar vías monogénicas raras responsables del desarrollo de la enfermedad.

No existen unas guías de consenso oficiales sobre el tratamiento de los niños con EII-IMP. Los niños más pequeños son más propensos a no responder a los tratamientos convencionales, como la 5-ASA, los inmnomoduladores y las terapias biológicas, y requieren una intervención quirúrgica. Las decisiones quirúrgicas deben tomarse con cautela en los niños muy pequeños, pues la enfermedad puede extenderse desde el colon al intestino delgado con el tiempo. Una enfermedad más extensa y más grave en el momento de la presentación podría explicar las tasas más elevadas de fracaso del tratamiento en los niños más pequeños. Sin embargo, otros niños pueden no responder a los tratamientos convencionales si la inflamación se produce por una enfermedad monogénica sobre la que no actúan dichos tratamientos. Por tanto, en los niños con una inmunodeficiencia primaria o con una enfermedad monogénica nueva subyacente, la vía específica de la enfermedad implicada puede influir en las decisiones terapéuticas. En algunos casos, el trasplante de médula ósea puede ser un tratamiento necesario para la enfermedad subyacente.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

y el asma. Los niveles séricos de IgE suelen estar elevados. Puede haber anomalías de laboratorio como hipoalbuminemia, anemia ferropénica y elevación de enzimas hepáticas.

La presentación de la gastroenteritis eosinofílica es inespecífica. Los síntomas se correlacionan a menudo con las capas del aparato digestivo afectadas. La afectación de la mucosa puede provocar náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hemorragia digestiva, enteropatía perdedora de proteínas o malabsorción. La afectación de la muscular mucosa puede provocar obstrucción (especialmente del piloro) o invaginación, mientras que la actividad serosa produce distensión abdominal y ascitis eosinofílica. La presentación en lactantes puede ser similar a la estenosis pilórica. Las pruebas de laboratorio a menudo muestran una eosinofilia periférica, elevación de la concentración sérica de IgE, hipoalbuminemia y anemia.

El curso de la enfermedad suele ser crónico y debilitante, con exacerbaciones graves esporádicas. Aunque las dietas elementales son eficaces casi siempre para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica aislada (v. cap. 350), no siempre tienen éxito para el tratamiento de la gastroenteritis eosinofílica. El cromoglicato sódico por vía oral y el montelukast tienen éxito en ocasiones. Muchos pacientes requieren tratamiento para las exacerbaciones agudas de la enfermedad con corticoides sistémicos, que a menudo son eficaces. Puede que también se requieran corticoides sistémicos a largo plazo. La budesonida oral (un corticóide con actividad antiinflamatoria local sobre la mucosa intestinal y una absorción sistémica limitada debido a un metabolismo de primer paso hepático elevado) puede utilizarse para el tratamiento a largo plazo.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 364

Trastornos de malabsorción

Raanan Shamir

Capítulo 363

Gastroenteritis eosinofílica

Ronen E. Stein y Robert N. Baldassano

Esta enfermedad consiste en una serie alteraciones infrecuentes y poco conocidas que tienen en común la infiltración del estómago y el intestino delgado por eosinófilos y eosinofilia periférica. También pueden afectar al esófago y al intestino grueso. La infiltración eosinofílica tisular puede afectar a la mucosa, la muscular o la serosa. La implicación de la capa mucosa es la más frecuente y se diagnostica al identificar una gran cantidad de eosinófilos en muestras de biopsia del antro gástrico o el intestino delgado. La endoscopía puede mostrar gastritis o colitis, ulceración y engrosamiento de los pliegues de la mucosa, así como nódulos. Este proceso puede solaparse clínicamente con trastornos de hipersensibilidad a las proteínas de la dieta que afectan al intestino delgado y al colon. Puede que no haya eosinofilia periférica. En el diagnóstico diferencial también se engloban la enfermedad celíaca, la enfermedad granulomatosa crónica, las enfermedades del tejido conjuntivo y vasculitis (granulomatosis eosinofílica con poliangitis), múltiples infecciones (sobre todo parasitarias), el síndrome hipereosinofílico, la enfermedad intestinal inflamatoria precoz, fármacos (tacrolimús, enalapril, naproxeno, interferón, rifampicina, azaftioprina) y, en pocas ocasiones, los tumores malignos. Son habituales las alergias a múltiples alimentos, las alergias estacionales, la atopía, el eczema

Todos los trastornos de malabsorción se asocian con una disminución de la absorción intestinal de uno o más nutrientes de la dieta. La malabsorción puede ser consecuencia de un defecto de la **digestión** de nutrientes en la luz intestinal o de la **absorción** por la mucosa. Los trastornos de malabsorción pueden clasificarse en anomalías generalizadas de la mucosa que suelen causar malabsorción de múltiples nutrientes ([tabla 364.1](#)), o trastornos de malabsorción de nutrientes específicos (malabsorción de carbohidratos, grasas, proteínas, vitaminas, minerales y oligoelementos) ([tabla 364.2](#)). Casi todos los trastornos de malabsorción se acompañan de diarrea crónica, que agrava aún más la malabsorción (v. cap. 367).

ENFOQUE CLÍNICO

Las características clínicas dependen de la extensión y del tipo del nutriente mal absorbido. Las características de presentación comunes, especialmente en los niños pequeños con malabsorción, son diarrea, distensión abdominal e insuficiencia ponderal, con disminución en los percentiles del crecimiento. En la exploración física se observa distensión abdominal, emaciación muscular y desaparición de la grasa subcutánea, con laxitud de los pliegues cutáneos ([fig. 364.1](#)). Las consecuencias nutricionales de la malabsorción son más espectaculares en los niños pequeños, por lo limitado de las reservas de energía y la mayor proporción de ingesta calórica que se utiliza para la ganancia de peso y el crecimiento en altura. En los niños mayores, la malnutrición puede dar lugar a retraso del crecimiento, como se observa comúnmente en los niños con un diagnóstico tardío de enfermedad celíaca (EC). Si no se trata, el crecimiento longitudinal se retrasa, y con una malnutrición prolongada puede producirse la muerte (v. cap. 57). Este desenlace extremo suele quedar restringido a los niños que viven en los países en vías de desarrollo, donde los recursos para proporcionar un apoyo nutricional enteral y parenteral pueden ser limitados. Sin embargo, las causas monogénicas suelen provocar fallo de medro en todos los países. Los hallazgos específicos en la exploración pueden guiar hacia un trastorno concreto: el edema suele asociarse con una enteropatía perdedora de proteínas (EPP), dedos en palillo de tambor con la

Tabla 364.1 Trastornos de malabsorción y diarrea crónica asociados a defectos generalizados de la mucosa

TRASTORNOS DE LA MUCOSA

Enteropatía por sensibilidad al gluten (enfermedad celíaca)
Enteropatías por sensibilidad a la leche de vaca y otras proteínas
Enteropatía eosinofílica

ENTEROPATÍA PERDEDORA DE PROTEÍNAS

Linfangiectasia (congénita o adquirida)
Trastornos que causan inflamación de la mucosa intestinal, enfermedad de Crohn

DEFECTOS CONGÉNITOS DE LA MUCOSA INTESTINAL

Enfermedad por inclusión microvellosa
Enteropatía en penacho
Síndrome de glucoproteína deficiente en carbohidratos
Deficiencia de heparán sulfato en el enterocito
Anendocrinosis entérica (mutaciones de NEUROG 3, PCSK1)
Síndrome tricohepatointestinal

TRASTORNOS POR INMUNODEFICIENCIA

Trastornos por inmunodeficiencia congénita
Deficiencia selectiva de IgA (puede asociarse a enfermedad celíaca)
Inmunodeficiencia combinada grave
Agammaglobulinemia
Hipogammaglobulinemia ligada al X
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Inmunodeficiencia común variable
Enfermedad granulomatosa crónica

INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

Infección por VIH
Tratamiento inmunosupresor y después del trasplante de médula ósea

ENTEROPATÍA AUTOINMUNE

IPEX (disregulación inmunitaria, poliendoocrinopatía, enteropatía, herencia ligada al cromosoma X)
Síndromes similares al IPEX
Síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1

VARIOS

Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado
Síndrome de intestino corto
Síndrome de asa ciega
Enteritis por radiación
Malnutrición calórica-proteica
Enfermedad de Crohn
Seudoobstrucción

Tabla 364.2 Clasificación de los trastornos de malabsorción y diarrea crónica en función del nutriente predominante que es malabsorbido

MALABSORCIÓN DE CARBOHIDRATOS

Malabsorción de lactosa
Deficiencia congénita de lactasa
Hipolactasia (tipo adulto)
Deficiencia secundaria de lactasa
Deficiencia congénita de sacarasa-isomaltasa
Malabsorción de glucosa y galactosa

MALABSORCIÓN DE LÍPIDOS

Insuficiencia pancreática exocrina
Fibrosis quística
Síndrome de Schwachman-Diamond
Síndrome de Johanson-Blizzard
Síndrome de Pearson
Insuficiencia pancreática exocrina secundaria
Pancreatitis crónica
Malnutrición proteicocalórica
Disminución de la secreción de pancreozimina/coleistocinina
Deficiencia enzimática aislada
Deficiencia de enterocinasa
Deficiencia de tripsinógeno
Deficiencia de lipasa/colipasa
Alteración de la circulación enterohepática de sales biliares
Hepatopatía colestásica
Defectos de síntesis de ácidos biliares
Desconjugación de los ácidos biliares (sobrecrecimiento bacteriano)
Malabsorción de ácidos biliares (enfermedad del ileon terminal)
Trastornos del borde en cepillo intestinal
Enteropatía alérgica
Enteropatía autoinmune
Trastornos de la formación y el transporte de los quilomicrones por los enterocitos a los linfáticos
Abetalipoproteinemia
Hipobetalipoproteinemia homocigota
Enfermedad por retención de quilomicrones (enfermedad de Anderson)
Trastornos del flujo linfático
Linfangiectasia primaria/secundaria

MALABSORCIÓN DE PROTEÍNAS/AMINOÁCIDOS

Intolerancia proteica lisinúrica (defecto del transporte de aminoácidos dibásicos)
Enfermedad de Hartnup (defecto de aminoácidos neutros libres)
Síndrome del pañal azul (malabsorción aislada de triptófano)
Enfermedad de la orina de secadero de lúpulo (defecto de la absorción de metionina)
Síndrome de Lowe (malabsorción de lisina y arginina)
Deficiencia de enterocinasa
Enteropatía perdedora de proteínas
Mutación de DGAT1
Trastornos congénitos de la glucosilación
Deficiencia de CD55

MALABSORCIÓN DE MINERALES Y VITAMINAS

Diarrea congénita de cloruro
Defecto congénito de la absorción de sodio
Acrodermatitis enteropática (malabsorción de zinc)
Enfermedad de Menkes (malabsorción de cobre)
Raquitismo dependiente de vitamina D
Malabsorción de folato
Congénita
Secundaria a lesión de la mucosa (enfermedad celíaca)
Malabsorción de vitamina B₁₂
Anemia perniciosa autoinmune
Disminución de ácido gástrico (antagonistas de H₂ o inhibidores de la bomba de protones)
Enfermedad o resección del ileon terminal (p. ej., enfermedad de Crohn)
Errores congénitos del transporte y metabolismo de la vitamina B₁₂
Hipomagnesemia primaria

INDUCIDOS POR FÁRMACOS

Sulfasalazina: malabsorción de ácido fólico
Colestiramina: malabsorción de calcio y lípidos
Anticomiales como la difenilhidantoína (causa deficiencia de vitamina D y ácido fólico y malabsorción de calcio)
Supresión ácida gástrica: vitamina B₁₂
Metotrexato: lesión de la mucosa



Fig. 364.1 Niño de 18 meses de edad con enfermedad celíaca activa. Obsérvense los pliegues cutáneos laxos, la acusada atrofia muscular proximal y el abdomen globuloso. El niño se ve enfermo.

congénitos de la glucosilación, linfangiectasia intestinal) y causa hipoalbuminemia y edema. Otras deficiencias en nutrientes son la malabsorción de hierro, que causa anemia microcítica y un bajo recuento de reticulocitos, unas bajas concentraciones séricas de folato en afecciones asociadas con atrofia de la mucosa, sobre todo en la porción proximal del intestino delgado, y unas bajas concentraciones séricas de vitamina A y de vitamina E en la malabsorción de grasa.

La evaluación de un niño con malabsorción debe realizarse de forma secuencial. La anamnesis por sí sola puede no ser suficiente para obtener un diagnóstico específico, pero puede dirigir al pediatra hacia un enfoque más estructurado y racional. La diarrea es la principal expresión clínica de la malabsorción. El comienzo de la diarrea en la infancia temprana sugiere un defecto congénito (tabla 364.3). En la diarrea secretora por trastornos como la diarrea congénita por cloruros (DCC) y en la enfermedad de inclusión microvellosa (EIMV), la diarrea es acuosa y abundante, y puede confundirse con orina (v. cap. 367). El comienzo de los síntomas después de la introducción de un alimento concreto en la alimentación de un niño puede proporcionar pistas sobre el diagnóstico, como se observa con la sacarosa en la deficiencia de sacarasa-isomaltasa. La naturaleza de la diarrea puede ser de utilidad: la diarrea acuosa explosiva sugiere malabsorción de carbohidratos; las heces sueltas y voluminosas se asocian con la EC, y las heces pastosas y amarillentas malolientes sugieren una insuficiencia del páncreas exocrino. El color de las heces no suele ser de utilidad; unas heces verdes con «guisantes y zanahorias» no digeridos pueden sugerir un tránsito intestinal rápido en la diarrea de los niños pequeños, que, por sí misma, es una afección autolimitada y no se asocia con fallo de medro.

Después de la anamnesis, la exploración física y las pruebas de laboratorio (v. a continuación cap. 364.1), las biopsias intestinales pueden ayudar al diagnóstico. Se suelen realizar para las enfermedades crónicas en lugar de agudas (que pueden ser autolimitadas). La atrofia generalizada de las vellosidades de la mucosa (mucosa plana) se puede asociar con malabsorción de múltiples *macro- y micronutrientes* y tiene un diagnóstico diferencial amplio (v. cap. 364.2).

Tabla 364.3 Enfermedades diarreicas que se manifiestan en el periodo neonatal

TRASTORNO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Enteropatía congénita Enfermedad por inclusión microvellosa Enteropatía en penacho	Diarrea secretora Diarrea secretora
Defecto congénito del transporte intestinal Malabsorción congénita de glucosa-galactosa Malabsorción congénita de ácidos biliares Diarrea congénita de cloruro Diarrea congénita de sodio (mutación de GUCY2C)	Diarrea ácida Esteatorrea Diarrea secretora, alcalosis metabólica Hidramnios, diarrea secretora
Deficiencia enzimática aislada congénita Deficiencia congénita de lactasa Deficiencia congénita de enterocinasa Deficiencia congénita de tripsinógeno Deficiencia congénita de lipasa y/o colipasa	Diarrea ácida Fallo de medro, edema Fallo de medro, edema Fallo de medro, heces aceitosas
Anendocrinosis entérica (mutación de NEUROG 3)	Acidosis hiperclorémica, fallo de medro
Inmunodeficiencia y enfermedades autoinflamatorias (v. tabla 362.6)	Fallo de medro, infecciones oportunistas, eccema

364.1 Evaluación de niños con sospecha de malabsorción intestinal

Firas Rinawi y Raanan Shamir

La elección de los estudios de investigación se orienta por la anamnesis y la exploración física. En un niño que presenta diarrea crónica o recidivante, el estudio diagnóstico inicial debe constar de coprocultivos y pruebas de anticuerpos para parásitos, estudio microscópico de las heces para buscar huevos y parásitos como *Giardia*, así como leucocitos en heces y calprotectina o lactoferrina para excluir trastornos inflamatorios. También hay que determinar el pH de las heces y la presencia en ellas de sustancias reductoras en la malabsorción de carbohidratos, osmolalidad fecal para diferenciar entre diarrea osmótica y secretora, así como un examen cuantitativo de grasa en heces y de α_1 -antitripsina para demostrar la malabsorción de grasas y proteínas, respectivamente. La elastasa-1 fecal puede orientar hacia una insuficiencia pancreática exocrina.

Es de utilidad un hemograma completo y un frotis en busca de anemia microcítica, linfopenia (linfangiectasia), neutropenia (síndrome de Shwachman) y acantocitosis (abetalipoproteinemia). Si se sospecha una EC, se deben determinar las concentraciones de inmunoglobulina A (IgA) en suero y de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (TG2). Dependiendo de los resultados de la prueba inicial, se pueden planificar estudios más específicos.

VALORACIÓN DE LA MALABSORCIÓN DE CARBOHIDRATOS

La determinación de carbohidratos en heces determinando el pH y la cantidad de sustancias reductoras, es una prueba de cribado sencilla cuando está disponible. Las heces ácidas con sustancias reductoras $>2+$ sugieren malabsorción de carbohidratos. La sacarosa o el almidón en las heces no se reconoce como azúcar reductor hasta después de la hidrólisis con ácido clorhídrico, que los convierte en azúcares reductores.

La prueba del hidrógeno en el aliento se utiliza para identificar el carbohidrato específico que se absorbe mal. Después de una noche en ayunas, se administra el azúcar sospechoso (lactosa, sacarosa, fructosa o glucosa) en forma de solución oral (carga de carbohidrato hasta 2 g/kg, máximo total de 25 g, dependiendo del tipo específico de carbohidrato). En la malabsorción, el azúcar no se digiere ni se absorbe en el intestino delgado, pasa al colon y se metaboliza por la microflora intestinal normal. Uno de los productos de este proceso es el gas hidrógeno, que se absorbe por la mucosa del colon y se excreta por la respiración. Un aumento de la concentración del hidrógeno en las mues-

tras de respiración sugiere malabsorción de carbohidratos. Se considera que un aumento del hidrógeno espirado de 20 partes por millón (ppm) por encima del valor basal preferiblemente con síntomas asociados es una prueba positiva. El niño no debe estar tomando antibióticos cuando se realiza la prueba, ya que la flora del colon es esencial para la fermentación del azúcar.

Las **biopsias de la mucosa del intestino delgado** pueden medir directamente la concentración de disacaridasa de la mucosa (lactasa, sacarasa, maltasa, palatinasa). En las deficiencias enzimáticas primarias, las concentraciones de las enzimas en la mucosa son bajas y la morfología de la mucosa del intestino delgado es normal. Las deficiencias enzimáticas primarias pueden diagnosticarse mediante pruebas genéticas (v. caps. 364.9 y 367). Una atrofia vellosa parcial o total debida a trastornos como la EC, o después de una gastroenteritis aguda por rotavirus, puede causar una deficiencia secundaria de disacaridasas y una intolerancia a la lactosa transitoria (v. el diagnóstico diferencial de la atrofia vellosa en cap. 364.2). Las concentraciones de disacaridasas se normalizan después de la curación de la mucosa.

VALORACIÓN DE LA MALABSORCIÓN DE GRASAS

La presencia de glóbulos de grasa en las heces sugiere malabsorción de grasa. La capacidad para asimilar la grasa varía con la edad: un lactante prematuro puede absorber solo el 65-75% de la grasa de la alimentación, un lactante nacido a término absorbe casi el 90% y el niño mayor >95% de la grasa en una alimentación típica. La determinación cuantitativa de la malabsorción grasa requiere la recogida de heces durante 3 días para la evaluación de la excreción de grasa y la determinación del coeficiente de absorción de grasa:

Coefficiente de absorción de grasa (%)

$$= (\text{ingesta de grasa-pérdidas de grasa en heces}/\text{ingesta de grasas}) \times 100$$

donde la ingesta de grasa y las pérdidas de grasa están en gramos. Debido a que los estudios del balance de grasa fecal son laboriosos, caros y desagradables de realizar, suelen preferirse pruebas más sencillas. Entre estas pruebas fecales, la prueba de esteatocrito ácido es la más fiable. La evaluación de las concentraciones de ácidos biliares (AB) en el aspirado de líquido duodenal puede ser también de utilidad cuando se sospecha una deficiencia de AB como origen de la malabsorción de grasas. Las anomalías de la mucosa intestinal afectan no solo a la absorción de grasa, sino también a la esteatorrea y suelen ser menos graves en los trastornos de la mucosa intestinal (EC, enteropatía por proteínas de la leche de vaca) que en la insuficiencia pancreática exocrina.

La insuficiencia pancreática exocrina y otros trastornos de malabsorción de grasa (v. tabla 364.2) suelen estar asociadas con deficiencias de las vitaminas liposolubles A, D, E y K. Puede determinarse la concentración sérica de vitaminas A, D y E. Un tiempo de protrombina prolongado es una prueba indirecta para valorar la malabsorción de vitamina K y su deficiencia subsiguiente.

VALORACIÓN DE LA ENTEROPATÍA PERDEDORA DE PROTEÍNAS

Las proteínas de la alimentación y endógenas segregadas al interior del intestino se absorben casi por completo y unas cantidades mínimas de proteínas procedentes de estas fuentes pasan al colon. La mayoría del nitrógeno fecal deriva de las proteínas de las bacterias intestinales. Una pérdida de proteínas

excesiva por el intestino suele manifestarse en forma de **hipoalbuminemia**. Sin embargo, la causa más común de hipoalbuminemia en los niños es una nefropatía; por consiguiente, debe determinarse la excreción urinaria de proteínas. Otras causas potenciales de hipoalbuminemia son las infecciones agudas, la hepatopatía (menor producción) y una ingesta proteica inadecuada. De forma excepcional, la hipoalbuminemia puede deberse a un trastorno cutáneo extenso (quemaduras) que provoque una pérdida de proteínas a través de la piel. La medición de la α_1 -antitripsina fecal es una prueba de detección selectiva útil de la EPP. Esta proteína sérica tiene un peso molecular similar al de la albúmina y, a diferencia de ésta, es resistente a la digestión en el tracto gastrointestinal. Una excreción excesiva de α_1 -antitripsina en las heces debe motivar la realización de nuevas pruebas para identificar la causa específica de la pérdida de proteínas por el estómago (enfermedad de Ménétrier) o el intestino.

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA

La fibrosis quística (cap. 432) es la causa más común de insuficiencia pancreática exocrina en niños; por consiguiente, debe efectuarse una prueba de cloruro en sudor antes de embarcarse en pruebas invasivas para investigar una posible insuficiencia exocrina (v. fig. 364.2). Muchos casos de fibrosis quística se detectan por programas de pruebas genéticas de cribado neonatal; en ocasiones, las mutaciones raras no se detectan.

El cálculo de la elastasa-1 fecal es una prueba sensible para valorar la función pancreática exocrina en la fibrosis quística y la pancreatitis crónicas. La elastasa-1 es una endoproteasa estable que no se ve afectada por las enzimas pancreáticas exógenas. Un inconveniente de la prueba de la elastasa-1 fecal es la falta de una diferenciación plena entre la insuficiencia pancreática exocrina primaria y la disfunción pancreática exocrina secundaria a atrofia de las vellosidades intestinales. La porción proximal del intestino delgado es la localización donde se produce la pancreozimina/colecistocinina; esta última es la hormona que estimula la secreción del páncreas exocrino. La atrofia mucosa puede causar una reducción de la secreción de pancreozimina/colecistocinina y después una insuficiencia pancreática exocrina. La elastasa-1 fecal también puede causar un resultado falso positivo durante los episodios agudos de diarrea.

También puede utilizarse la concentración de tripsinógeno en suero como prueba de cribado para la insuficiencia pancreática exocrina. En la fibrosis quística, las concentraciones se hallan muy elevadas en las primeras etapas de la vida y a continuación disminuyen gradualmente, de modo que, a los 5-7 años de edad, la mayoría de los pacientes con fibrosis quística e insuficiencia pancreática tienen unas concentraciones menores del rango de referencia. Los pacientes con fibrosis quística y función pancreática exocrina adecuada tienden a tener unas concentraciones normales o elevadas. En tales pacientes, observar la tendencia de la estimación seriada de tripsinógeno sérico puede ser de utilidad para monitorizar la función pancreática exocrina. En el síndrome de Shwachman, otra afección asociada con insuficiencia pancreática exocrina, la concentración sérica de tripsinógeno es baja.

Otras pruebas de insuficiencia pancreática (prueba nitroazul de tetrazolio-acido paraaminobenzoico [NBT-PABA] y del pancreolaurilo) miden la concentración en orina o en aliento de sustancias liberadas y absorbidas a través de la mucosa después de la digestión pancreática. Estas pruebas carecen de especificidad y rara vez se utilizan en la práctica clínica.



Fig. 364.2 Algoritmo para la evaluación de la función pancreática exocrina. *Si no está disponible, utilizar otra prueba. Efectuar estudios de imagen apropiados del páncreas. [†]En caso de valores límite, considerar la repetición de la prueba con tres muestras independientes. [‡]Considerar el diagnóstico diferencial (sobre todo la atrofia vellositaria y el efecto de dilución de las heces acuosas). GI, gastrointestinal. (Modificada de Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Henker J, et al: Indirect pancreatic function tests in children, J Pediatr Gastroenterol Nutr 40[2]:107-114, 2005.)

La prueba de referencia para valorar la función pancreática exocrina es el análisis directo del aspirado duodenal para determinar el volumen, el bicarbonato, la tripsina y la lipasa después de la estimulación con secretina y pancreozimina/colecistocinina. Implica la intubación duodenal (v. cap. 375).

VALORACIÓN DE LOS TRASTORNOS DE LA MUCOSA INTESTINAL

Para establecer un diagnóstico específico de malabsorción se requiere con frecuencia un examen histológico de biopsias de la mucosa del intestino delgado. Se obtienen durante la endoscopia, que permite efectuar múltiples biopsias, ya que la afectación de la mucosa puede ser parcheada, sobre todo en la EC. La tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) de las muestras de mucosa y la microscopía electrónica son necesarias en la diarrea congénita para evaluar la atrofia congénita de las microvellosidades. Las lesiones de la mucosa intestinal también pueden ser segmentarias en casos de linfangiectasia intestinal (LI). En estas situaciones, una serie radiográfica del intestino delgado, ecografías repetidas o una linfogrammografía pueden identificar una región de intestino engrosado responsable de la pérdida de proteínas. Las biopsias intestinales pueden detectar agentes infecciosos como *Giardia lamblia*. Durante la endoscopia, se pueden obtener biopsias de la mucosa para determinar las actividades disacáridásicas de ésta y aspirados duodenales para medir la concentración de enzimas pancreáticas, así como cultivos bacterianos cuantitativos.

PRUEBAS DE IMAGEN

Las radiografías simples y los estudios con bario pueden sugerir un sitio y una causa de trastornos de la motilidad intestinal. Aunque las floculaciones de bario y un intestino dilatado con pliegues de la mucosa engrosados se han atribuido a lesiones malabsortivas difusas tales como en la EC, estas anomalías no son específicas. Las asas intestinales difusas llenas de líquido durante la ecografía también sugieren malabsorción.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

364.2 Enfermedad celíaca

Riccardo Troncone y Raanan Shamir

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La EC es un trastorno mediado por mecanismos inmunitarios causada por la ingestión de gluten del trigo y prolaminas relacionadas del centeno y la cebada en personas con susceptibilidad genética y que se caracteriza por una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerpos específicos de la EC, haplotipos del antígeno leucocitario humano (HLA)-DQ2 y DQ8, y enteropatía. Los anticuerpos específicos de la EC abarcan a autoanticuerpos anti-TG2, como anticuerpos endomisiales (AEM) y anticuerpos frente a formas desaminadas de péptidos de gliadina.

La EC es un trastorno frecuente (con un prevalencia de alrededor del 1% de la enfermedad demostrada por biopsia). Se cree que es poco común en África central y Asia oriental. Aunque la EC se desarrolla en personas con susceptibilidad genética, los factores ambientales pueden influir en el riesgo de desarrollar EC o en la cronología de su presentación. Ni la lactancia materna durante la introducción del gluten ni cualquier modalidad de lactancia materna ha demostrado reducir el riesgo de EC. La introducción más precoz del gluten se ha asociado con el desarrollo más temprano de autoinmunidad en la EC (serología positiva) y EC, pero la incidencia acumulada de ambas en una etapa más avanzada de la infancia no se afecta. Se aconseja introducir el gluten en la dieta del lactante en algún momento entre los 4 y los 12 meses. Se ha propuesto que los agentes infecciosos tienen un papel causal, porque se ha demostrado que las infecciones frecuentes por rotavirus se asocian con un riesgo mayor de desarrollar EC. Es posible que el contacto con gliadina en un momento en el que hay una inflamación intestinal activa altere la permeabilidad intestinal y el aumento de la presentación de antígenos pueda incrementar el riesgo de desarrollar EC, al menos en un subgrupo de personas. El modo de parto, el estatus socioeconómico y el uso de drogas se han asociado con el riesgo de desarrollar EC, pero la evidencia es contradictoria.

GENÉTICA Y PATOGENIA

La agregación familiar y la concordancia en gemelos monocigóticos (que se acerca al 100%) apuntan a una predisposición genética. La asociación más fuerte es con el HLA-DQ2,5 (1 o 2 copias codificadas por los genes

DQA1*05 [para la cadena alfa] y DQB1*02 [para la cadena beta]). Esta molécula DQ está presente en >90% de los pacientes con EC. La molécula DQ2,2, sumamente homóloga, confiere un riesgo mucho menor, mientras que los datos disponibles en pacientes con EC y DQ2 negativo indican que casi de forma invariable son HLA DQ8 positivos (*DQA1*0301/DQB1*0302*). Se ha demostrado un efecto de dosis génica en estudios prospectivos y se ha propuesto una hipótesis molecular de este fenómeno, basada en el impacto del número y la calidad de las moléculas HLA DQ2 sobre la presentación de los péptidos del gluten a los linfocitos T. El locus HLA es el gen más significativo y dominante que se asocia con la EC; sin embargo, se han documentado otros loci que contribuyen a la EC. Se ha observado que la mayoría se asocian con otras enfermedades autoinmunes, como la diabetes tipo 1. Es interesante señalar que muy pocos polimorfismos asociados a la EC están en las regiones codificantes, ya que a menudo se sitúan en las zonas de unión para los factores de transcripción, influyendo de este modo a la expresión génica.

La EC es un trastorno inflamatorio crónico mediado por linfocitos T con un componente autoinmunitario. La alteración del procesamiento por las enzimas intraluminales, los cambios de permeabilidad intestinal y la activación de los mecanismos inmunitarios innatos pueden estar implicados y preceden a la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa. Los epitopos inmunodominantes de la gliadina son muy resistentes a la digestión intraluminal y mucosa; la degradación incompleta favorece los efectos inmunoestimuladores y tóxicos de estas secuencias. Algunos péptidos de la gliadina (p31-43) activan la inmunidad innata y, en especial, inducir la interleucina 15 (IL-15). Esta última, pero también los interferones de tipo 1, pueden alterar el fenotipo tolerogénico de las células dendríticas, provocando la activación de los linfocitos T de la lámina propia por otros péptidos presentados en el contexto de las moléculas HLA-DQ2 o DQ8. Las respuestas de linfocitos T específicos de la gliadina aumentan por la acción de TG2; la enzima convierte unos residuos específicos de glutamina en ácido glutámico, lo que aumenta la afinidad de estos péptidos de gliadina por HLA-DQ2 o HLA-DQ8. El patrón de citocinas producidas después de la activación de la gliadina está dominado por el interferón γ (IFN-γ) (con sesgo Th1); la IL-21 también presenta una mayor expresión. A continuación, se produce una remodelación compleja de la mucosa, que implica unos mayores niveles de metaloproteínasas y de factores de crecimiento, lo que da lugar al clásico hallazgo histológico de mucosa plana. En la enfermedad celíaca también hay un deterioro intenso de la homeostasis de los linfocitos intraepiteliales (LIE). La IL-15 interviene en la expresión de los receptores CD94 y NKG2D de los linfocitos citolíticos naturales, así como en la expresión epitelial de moléculas de estrés, por lo que aumenta la citotoxicidad, la apoptosis celular y la atrofia de las vellosidades. La expresión más evidente de la autoinmunidad es la presencia de anticuerpos séricos contra TG2. Sin embargo, los mecanismos que causan la autoinmunidad son desconocidos en su mayor parte, así como su relevancia patogénica. La EC *potencial*, en la que es posible detectar anticuerpos TG2 *in situ* sin ninguna anomalía histológica, demuestra que la producción de anticuerpos no necesariamente conduce a daño intestinal. El hallazgo de que los depósitos de IgA en la TG2 extracelular no se limitan al intestino, sino que pueden observarse en el hígado, los ganglios linfáticos y los músculos indica que la TG2 es accesible a los autoanticuerpos derivados del intestino, lo que convierte la EC en una enfermedad sistémica.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y TRASTORNOS ASOCIADOS

Las características clínicas de la EC pueden ser muy variables. Los síntomas intestinales son más frecuentes en niños cuya enfermedad se diagnostica *en los primeros 2 años de vida*; el fallo de medro, la diarrea crónica, los vómitos, la distensión abdominal, la emaciación muscular, la anorexia y la irritabilidad están presentes en la mayoría de los casos (v. fig. 364.3). En ocasiones, existe estreñimiento, con casos que se presentan con invaginación. A medida que la edad de inicio de los síntomas de la enfermedad se retrasa en la infancia y debido al uso más generalizado de las pruebas de cribado serológico, las manifestaciones extraintestinales, sin ningún síntoma digestivo acompañante, cada vez se identifican con más frecuencia y se ha visto que se ven afectados casi todos los órganos (tabla 364.4). Una de las manifestaciones extraintestinales más frecuentes de la EC es la anemia ferropénica, que suele ser refractaria al tratamiento con hierro. Puede haber osteoporosis; a diferencia de la situación en adultos, puede revertirse con una dieta sin gluten, con recuperación de unos valores densitométricos óseos máximos normales. Otras manifestaciones extraintestinales son talla baja, pubertad retrasada, artritis y artralgia, epilepsia con calcificaciones occipitales bilaterales, neuropatías periféricas, hipertransaminasemia aislada, hipoplasia del esmalte dental y estomatitis aftosa. Los mecanismos responsables de la gravedad y variedad de las presentaciones clínicas siguen

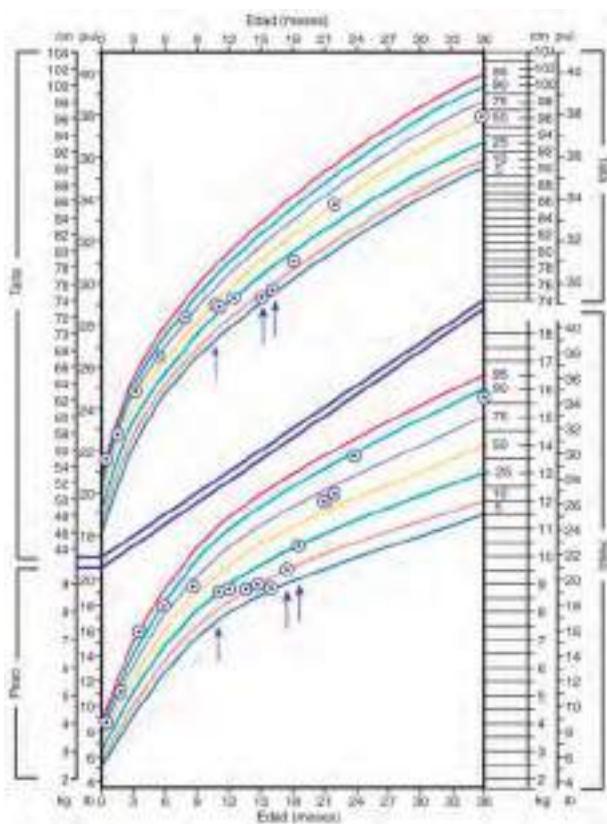


Fig. 364.3 Enteropatía por sensibilidad al gluten. La curva de crecimiento muestra un crecimiento normal inicial desde los 0 hasta los 9 meses, seguido del comienzo de mal apetito con vómitos y diarrea intermitentes tras el inicio de la ingesta de una alimentación que contiene gluten (flecha única). Despues de que una biopsia confirmara el diagnóstico y del tratamiento con una alimentación sin gluten (flecha doble), se observó una mejoría del crecimiento.

sin aclararse. Se ha sugerido la implicación de deficiencias nutricionales o de respuestas inmunitarias anómalas. Existe una EC silente, sobre todo en familiares de primer grado asintomáticos de pacientes con EC y en personas afectadas por enfermedades asociadas con la EC (tabla 364.5). La biopsia del intestino delgado en personas con EC silente/subclínica muestra una lesión grave de la mucosa compatible con EC. La EC potencial se define cuando los pacientes tienen anticuerpos positivos específicos de la EC, pero sin lesión documentada del intestino delgado (tabla 364.6).

Algunas enfermedades, muchas de ellas con patogenia autoinmunitaria, se observan con una incidencia mayor de lo normal en pacientes con EC. Entre ellas, hay que citar la diabetes de tipo 1, enfermedades tiroideas autoinmunes, la enfermedad de Addison, el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide, la colangitis autoinmune, la hepatitis autoinmune y la colangitis biliar primaria. Estas asociaciones se han interpretado como una consecuencia de haplotipos HLA idénticos compartidos, pero no se puede descartar un papel directo del gluten a la hora de fomentar la autoinmunidad. La relación entre la EC y otras enfermedades autoinmunitarias está mal definida; una vez se han establecido estas enfermedades, no se ven influidas por una dieta sin gluten. Otras afecciones asociadas son la deficiencia selectiva de IgA y los síndromes de Down, de Turner y de Williams.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EC se basa en una combinación de síntomas, anticuerpos, estatus HLA e histología duodenal. El planteamiento inicial en los pacientes sintomáticos consiste en comprobar la existencia de anticuerpos IgA anti-TG2 y la cantidad de IgA sérica total para descartar un déficit de IgA. Si los anticuerpos IgA anti-TG2 son negativos y la cantidad total de IgA en suero es normal para la edad, es poco probable que la EC sea la causa de los síntomas. Si la prueba de anti-TG2 es positiva, los pacientes deben remitirse a un gastroenterólogo pediátrico para continuar con el estudio diagnóstico, que dependerá de los niveles séricos de anticuerpos.

La IgA anti-TG2 disminuye si el paciente recibe una dieta sin gluten. En pacientes con deficiencia selectiva de IgA, se recomienda analizar los anticuerpos IgG anti-TG2.

Tabla 364.4 Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad celíaca

MANIFESTACIÓN	CAUSA(S) PROBABLE(S)
CUTÁNEAS	
Equimosis y petequias	Deficiencia de vitamina K; raramente, trombocitopenia
Edema	Hipoproteinemia
Dermatitis herpetiforme	Autoinmunidad epidérmica (tipo 3) por TGt
Hiperqueratosis folicular y dermatitis	Malabsorción de vitamina A, malabsorción del complejo de la vitamina B
ENDOCRINOLÓGICAS	
Amenorrea, infertilidad, impotencia, pubertad retardada	Malnutrición, disfunción hipotálamo-hipofisaria, disfunción inmunitaria
Hiperparatiroidismo secundario	Malabsorción de calcio y/o vitamina D con hipocalcemia
HEMATOLÓGICAS	
Anemia	Deficiencia de hierro, folato, vitamina B ₁₂ , o piridoxina
Hemorragia	Deficiencia de vitamina K; raramente, trombocitopenia debida a deficiencia de folato
Trombocitosis, cuerpos de Howell-Jolly	Hipoesplenismo
HEPÁTICAS	
Elevación de los parámetros de las pruebas bioquímicas hepáticas	Hepatitis linfocítica
Hepatitis autoinmune	Autoinmunidad
MUSCULARES	
Atrofia	Malnutrición por malabsorción
Tetania	Malabsorción de calcio, vitamina D y/o magnesio
Debilidad	Atrofia muscular generalizada, hipopotasemia
NEUROLÓGICAS	
Neuropatía periférica	Deficiencias de vitamina B ₁₂ y tiamina; disfunción neurológica de causa inmunitaria
Ataxia	Lesión cerebelosa y de las columnas posteriores
Lesiones desmielinizantes del sistema nervioso central	Disfunción neurológica de causa inmunitaria
Convulsiones	Desconocida
ESQUELÉTICAS	
Osteopenia, osteomalacia y osteoporosis	Malabsorción de calcio y vitamina D, hiperparatiroidismo secundario, inflamación crónica
Osteroartropatía	Desconocida
Fracturas patológicas	Osteopenia y osteoporosis
OTRAS	
Hipoplasia del esmalte	Malabsorción de vitamina D y calcio
Ansiedad, esquizofrenia	Desconocida, incierta
Hemosiderosis pulmonar	Desconocida, incierta
Estomatitis aftosa	Desconocida

Tgt, transglutaminasa tisular.

Modificada de Kelly CP: Celiac disease. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier Table 107.1.

Los pacientes con valores de anticuerpos anti-TG2 <10 veces el límite superior de la normalidad deben someterse a una endoscopia alta con múltiples biopsias. En los pacientes con valores positivos de anticuerpos anti-TG2 en o >10 veces el límite superior de la normalidad, debe extraerse sangre para realizar pruebas de HLA y AEM. Si el paciente es positivo para anticuerpos AEM y positivo para la prueba HLA DQ2 o DQ8, se confirma

Tabla 364.5

Guías del National Institute for Health and Care Excellence sobre las indicaciones que deberían motivar la realización de pruebas para la enfermedad celíaca

PRUEBAS CELÍACAS RECOMENDADAS

- Síntomas abdominales o gastrointestinales persistentes inexplicados
- Retraso del crecimiento
- Fatiga prolongada
- Pérdida de peso inesperada
- Úlceras bucales graves o persistentes
- Deficiencia inexplicada de hierro, vitamina B₁₂ o folato
- Diabetes tipo 1
- Enfermedad tiroidea autoinmune
- Síndrome del intestino irritable
- Familiares de primer grado de personas con enfermedad celíaca
- Dermatitis herpetiforme

DEBERÍAN CONSIDERARSE LAS PRUEBAS CELÍACAS

- Trastornos óseos metabólicos (reducción de la densidad mineral ósea u osteomalacia)
- Síntomas neurológicos inexplicados (en particular, neuropatía periférica o ataxia)
- Subfertilidad o abortos de repetición inexplicados
- Aumento persistente de la concentración de las enzimas hepáticas sin causa conocida
- Defectos del esmalte dental
- Síndrome de Down
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Williams
- Deficiencia selectiva de IgA

IgA, inmunoglobulina A.

De Downey L, Houtten R, Murch S, Longson D for the Guideline Development Group: Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance, *BMJ* 351: h4513, 2015.

Tabla 364.6**Espectro clínico de la enfermedad celíaca****SINTOMÁTICA**

Síntomas y signos de malabsorción franca (p. ej.: diarrea crónica, fallo de medro, pérdida de peso)

Síntomas y signos extraintestinales (p. ej.: anemia, fatiga, hipertransaminasemia, trastornos neurológicos, talla baja, defectos del esmalte dental, artralgia, estomatitis aftosa)

SILENTE

Ausencia de síntomas aparentes a pesar de evidencia histológica de atrofia vellositaria

En la mayoría de los casos se identifica por cribado serológico en grupos de riesgo (v. [tabla 364.1](#))

LATENTE

Pacientes que tienen una histología intestinal normal, pero en algún otro momento han presentado una enteropatía dependiente del gluten

POTENCIAL

Pacientes con serología positiva para la enfermedad celíaca pero sin evidencia de alteración de la histología intestinal. Los pacientes pueden tener o no síntomas y signos de enfermedad y pueden desarrollar o no una enteropatía dependiente del gluten más adelante

el diagnóstico de EC, debe instaurarse una dieta sin gluten de por vida y el paciente se someterá a seguimiento para comprobar la mejoría de los síntomas y el descenso de los valores de anticuerpos. El análisis del HLA casi siempre es positivo, por lo que puede que dicho análisis no sea necesario en el futuro para establecer el diagnóstico. En el caso infrecuente de resultados negativos para el HLA y/o AEM en un niño con títulos de anticuerpos anti TG2 > 10 veces el límite superior de la normalidad, el estudio diagnóstico debe ampliarse, con repetición de las pruebas y de las biopsias duodenales ([fig. 364.4](#)). En las personas asintomáticas que pertenecen a grupos de alto riesgo, siempre debe diagnosticarse la EC mediante biopsias duodenales ([fig. 364.5](#)). Cuando se indica la obtención de biopsias, deberían obtenerse al menos cuatro fragmentos de la porción descendente del duodeno, y al menos una muestra del bulbo duodenal. El diagnóstico se confirma mediante

Tabla 364.7**Otras causas de mucosa plana**

- Enteropatía autoinmune
- Esprúe tropical
- Giardiasis
- Enteropatía por VIH
- Sobrecrecimiento bacteriano
- Enfermedad de Crohn
- Gastroenteritis eosinofílica
- Enteropatía por leche de vaca
- Alergia alimentaria
- Inmunodeficiencia primaria
- Enfermedad injerto contra huésped
- Quimioterapia y radiación
- Malnutrición proteicocalórica

Tabla 364.8**Principios del tratamiento dietético inicial para los pacientes con enfermedad celíaca**

- Evitar todos los alimentos que contengan gluten de trigo, centeno y cebada (la avena pura suele ser segura)
- Evitar la marta a menos que esté claramente etiquetada como derivada del maíz
- Utilizar solo harinas de arroz, maíz, trigo sarraceno, mijo, amaranto, quinoa, sorgo, patata o almidón de patata, soja, tapioca, teff, alubias y nuez
- El almidón de trigo y los productos que lo contengan solo deberían utilizarse si contienen menos de 20 ppm de gluten y están etiquetados como «sin gluten»
- Leer todas las etiquetas y estudiar los ingredientes de los alimentos procesados
- Estar atento a la presencia de gluten en fármacos, suplementos, aditivos alimentarios, emulsificantes o estabilizantes
- Limitar la leche y los productos lácteos inicialmente en caso de intolerancia a la lactosa
- Evitar todas las cervezas (a menos que estén etiquetadas «sin gluten»)
- El vino, la mayoría de los licores y las sidras, incluidos el whisky y el brandy, están permitidos

ppm, partes por millón.

Tabla 364.9**Algunas fuentes potenciales de gluten oculto**

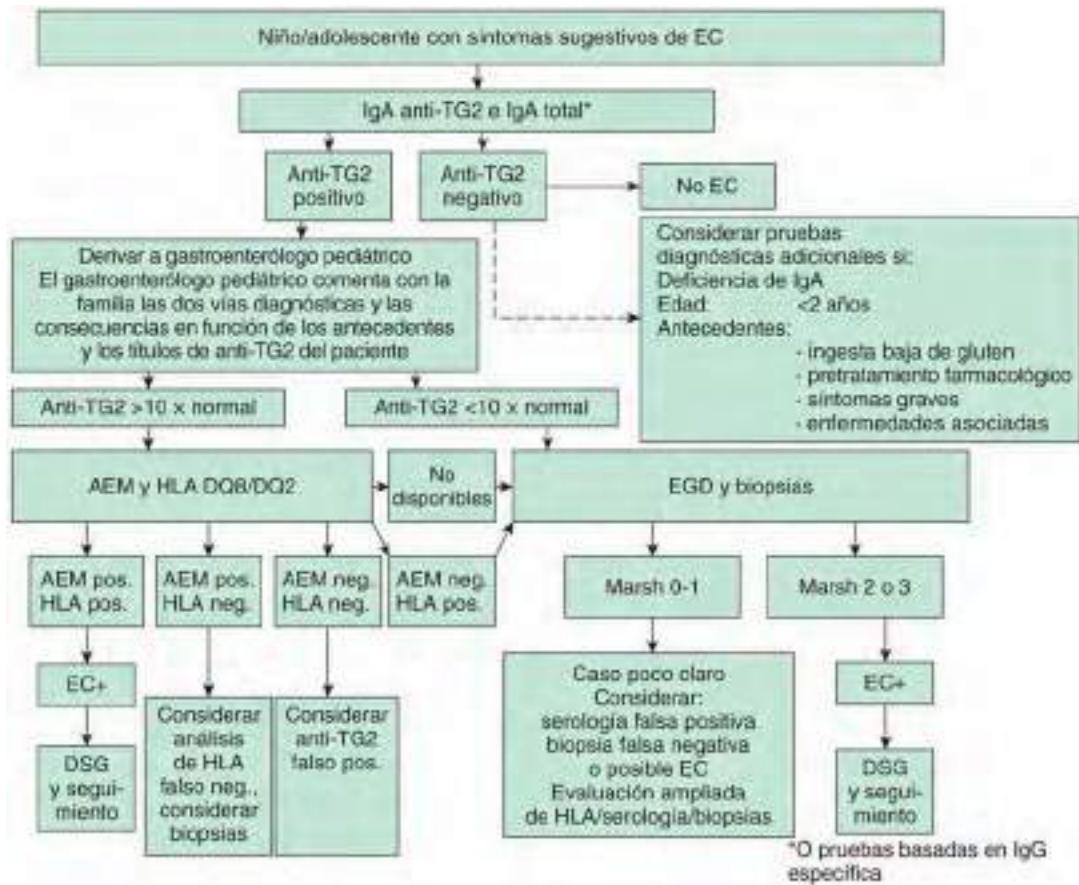
- Cervezas, cerveza de fermentación alta, otras bebidas fermentadas (las bebidas destiladas son aceptables)
- Caldo y sopas
- Caramelos
- Obleas
- Bebidas combinadas
- Salsas y cremas
- Té de hierbas
- Sucedáneos de comidas y mariscos
- Suplementos nutricionales
- Plastilina
- Adezonos para ensaladas y adobos
- Pavos preparados
- Salsa de soja

De Kelly CP: Celiac disease. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier. Box 107.3.

una disminución de los anticuerpos y preferiblemente con una mejoría de los síntomas con una dieta sin gluten. La EC no es la única causa de atrofia vellositaria ([tabla 364.7](#)). Una sobrecarga de gluten y las biopsias únicamente serán necesarias en casos particulares en los que sigan existiendo dudas diagnósticas.

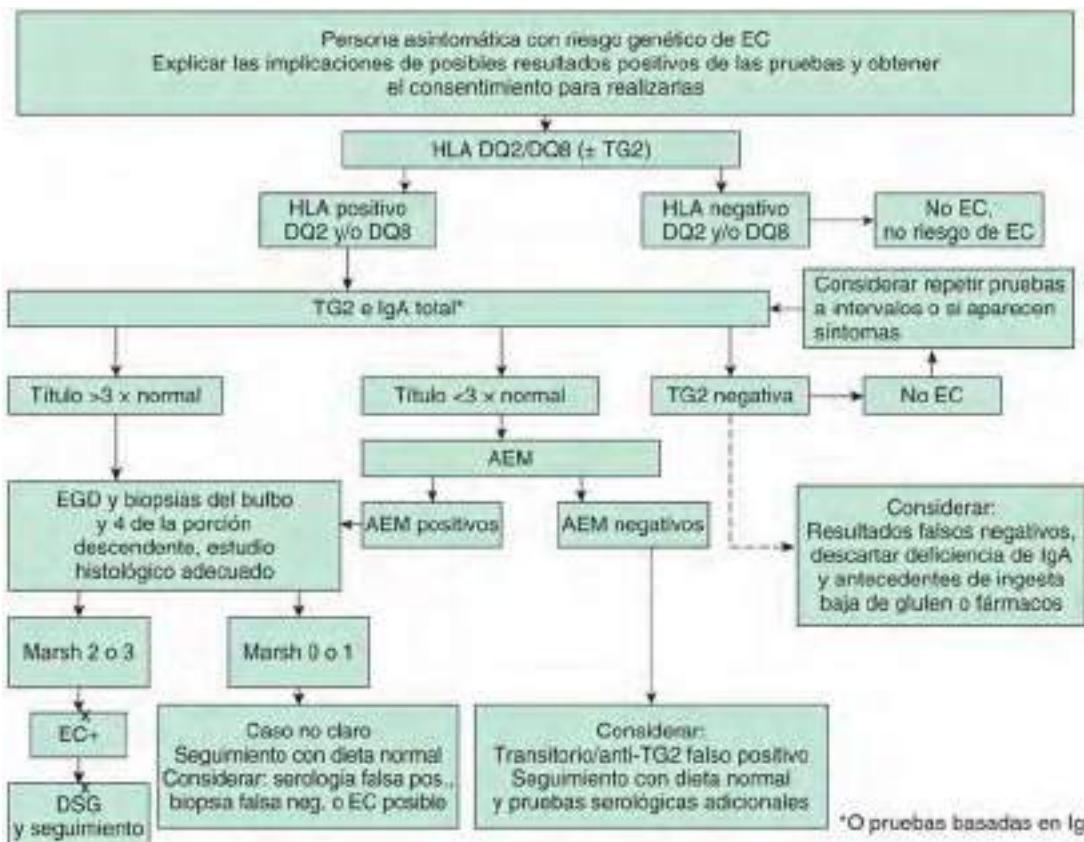
TRATAMIENTO

El único tratamiento de la EC es el seguimiento estricto de por vida de una dieta sin gluten. Esto requiere una dieta sin trigo, cebada y centeno ([tablas 364.8 y 364.9](#)). A pesar de la evidencia de que la avena es segura



*O pruebas basadas en IgG específica

Fig. 364.4 Algoritmo diagnóstico para la enfermedad celíaca en niños/adolescentes sintomáticos, según la ESPGHAN. AEM, anticuerpos antiendomisio; DSG, dieta sin gluten; EC, enfermedad celíaca; EGD, esofagagogastroduodenoscopia; GI, gastrointestinal; HLA, antígeno leucocitario humano; Ig, inmunoglobulina. (Modificada de Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the diagnosis of celiac disease, J Pediatr Gastroenterol Nutr 54[1]:136–160, 2012. Fig. 1.)



*O pruebas basadas en IgG específica

Fig. 364.5 Algoritmo diagnóstico para la enfermedad celíaca (EC) en niños/adolescentes asintomáticos pertenecientes a grupos de riesgo, según la ESPGHAN. AEM, anticuerpos antiendomisio; EGD, esofagagogastroduodenoscopia; Ig, inmunoglobulina; HLA, antígeno leucocitario humano; TG2, transglutaminasa. (Modificada de Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the diagnosis of celiac disease, J Pediatr Gastroenterol Nutr 54[1]:136–160, 2012. Fig. 2.)

para la mayoría de los pacientes con EC, existe el temor sobre la posibilidad de una contaminación de este cereal con gluten al cosecharlo, molerlo y transportarlo. Sin embargo, parece sensato añadir cebada a la dieta sin gluten solo cuando ésta esté bien establecida, de modo que las posibles reacciones adversas puedan identificarse con facilidad. Existe un consenso acerca de que todos los pacientes con EC deberían tratarse con una dieta sin gluten con independencia de la presencia de síntomas. Sin embargo, mientras es relativamente fácil evaluar la mejora de la salud después del

tratamiento en pacientes con síntomas clínicos, resulta difícil en pacientes con EC asintomática. Los riesgos más temidos en pacientes con EC silente y que continúan una dieta con gluten son los de tipo nutricional, sobre todo la osteopenia, y el mayor riesgo de otros trastornos autoinmunes. Se sabe poco sobre los riesgos para la salud en los pacientes no tratados con EC potencial.

Algunos pacientes no responden a una dieta sin gluten; la *EC refractaria o sin respuesta* requiere un enfoque sistemático para determinar el diagnóstico correcto, el cumplimiento y las opciones terapéuticas (fig. 364.6).

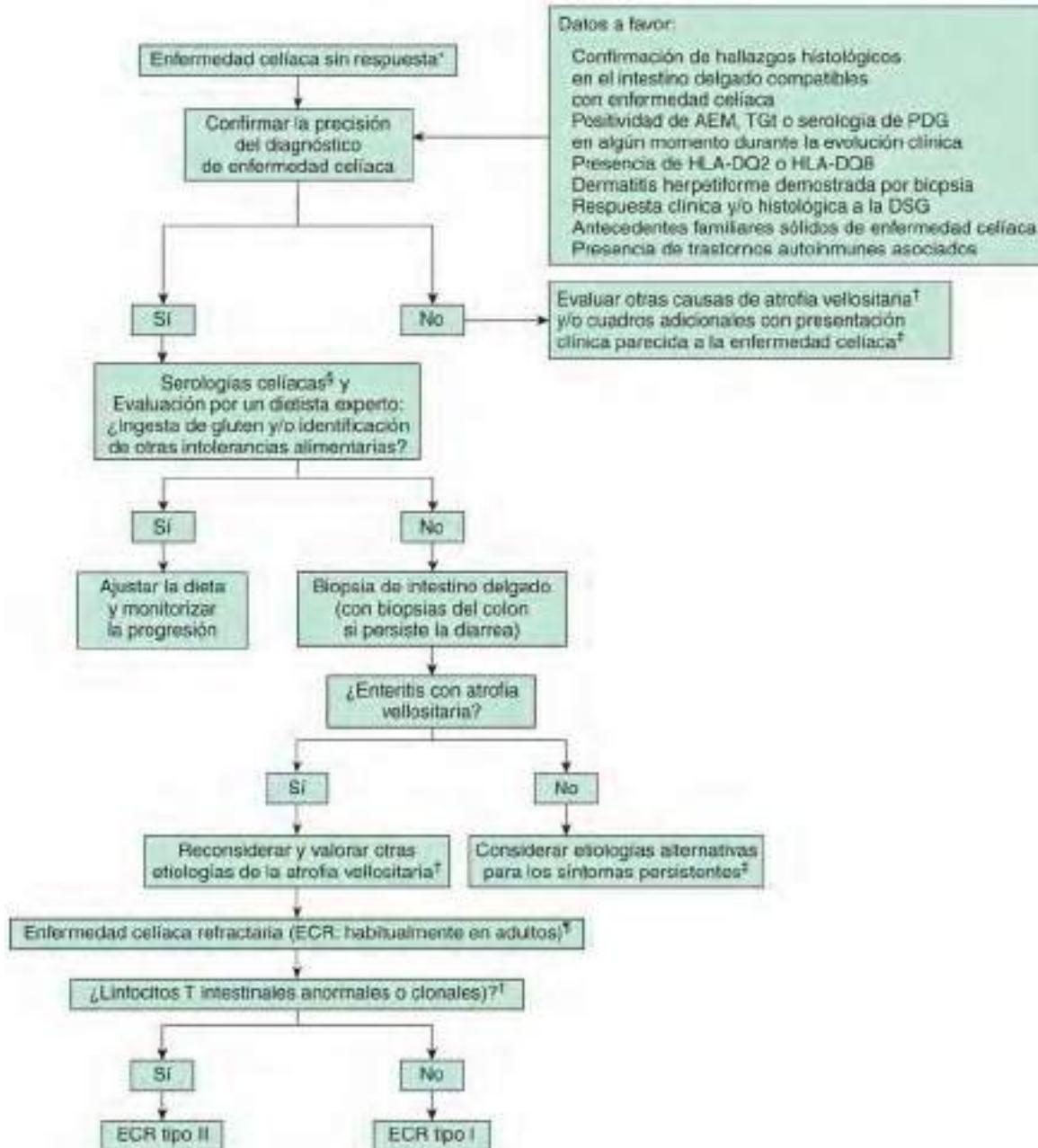


Fig. 364.6 Algoritmo diagnóstico para el enfoque de los pacientes con enfermedad celíaca sin respuesta. *La enfermedad celíaca sin respuesta puede definirse como la persistencia de síntomas y signos a pesar de 6-12 meses de evitación del gluten en la dieta. La TGt anómala puede durar incluso 2-3 años. [†]Entre las causas no celíacas de atrofia de las vellosidades del intestino delgado que pueden diagnosticarse por error como enfermedad celíaca, se incluyen la enteropatía autoinmune, el esprue tropical, el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, la hipogammaglobulinemia, la inmunodeficiencia combinada variable, el esprue colágeno, la enteritis eosinofílica, la enfermedad de Crohn y la duodenitis péptica. [‡]Entre los cuadros con una presentación clínica similar a la enfermedad celíaca, pero en los que la atrofia de las vellosidades no es evidente, se incluyen el SII, las intolerancias alimentarias, el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, la enteritis eosinofílica, la enfermedad de Crohn y la colitis microscópica. [§]Unas pruebas serológicas positivas para enfermedad celíaca a pesar de 12 m de tratamiento con una DSG sugieren que puede haber una ingestión continuada de gluten. La enfermedad celíaca refractaria (ECR) se define como la persistencia o recidiva de los síntomas y signos malabsortivos, con atrofia de las vellosidades intestinales a pesar de una DSG estricta durante más de 12 meses y en ausencia de otros trastornos, incluido un linfoma manifiesto. [¶]Se pueden identificar linfocitos intestinales anormales mediante inmunohistoquímica de los linfocitos intraepiteliales o por citometría de flujo, que muestra un aumento del número de células CD3-positivas que carecen de CD8 o por la identificación de un reordenamiento clonal del gen del receptor del linfocito T mediante análisis molecular. AEM, anticuerpo antiendomisio; ATGt, anticuerpo antitransglutaminasa tisular; DSG, dieta sin gluten; HLA, antígeno leucocitario humano; PDG, péptido desamidado de gliadina. (Adaptada de Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. Gut 59:547-57, 2010; y Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 108:656-76, 2013.)

Las guías del Codex Alimentarius definen un alimento sin gluten como aquel con menos de 20 ppm (equivalente a 20 mg de gluten por kg de producto); sin embargo, aunque los métodos analíticos para la detección del gluten ya han alcanzado un grado satisfactorio de sensibilidad, se requiere más información sobre la cantidad diaria de gluten que pueden tolerar los pacientes con EC. Los datos disponibles hasta el momento parecen sugerir que el umbral debería ser <50 mg/día, aunque la variabilidad individual dificulta establecer un umbral universal.

Es esencial que un dietista con experiencia específica en asesoramiento sobre la EC informe a la familia y al niño sobre la restricción dietética. El cumplimiento de una dieta sin gluten puede ser difícil, sobre todo en adolescentes. Se recomienda monitorizar a los niños con EC con consultas periódicas para la evaluación de los síntomas, el crecimiento, realizar una exploración física, un hemograma completo, estudio de enfermedades tiroideas y valorar el cumplimiento de la dieta sin gluten. Las mediciones periódicas de las concentraciones de anticuerpos TG2 para documentar la reducción de sus títulos pueden ser útiles como evidencia indirecta de cumplimiento de la dieta sin gluten, aunque son insensibles a la hora de detectar transgresiones dietéticas leves. Si se duda sobre el cumplimiento, se debería evaluar la salud ósea.

ESPECTRO DE LOS TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL GLUTEN

La EC no es el único trastorno relacionado con la ingestión de gluten. Los síntomas en la alergia al trigo mediada por IgE suelen ser inmediatos (urticaria, angioedema, asma, anafilaxia inducida por el ejercicio). El diagnóstico se basa en la exposición dietética, el análisis *in vitro* de la IgE específica y las pruebas cutáneas.

La sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) es un cuadro mal conocido. El diagnóstico se sospecha en pacientes que no tienen EC ni alergia al trigo y aun así muestran síntomas digestivos y extradigestivos tras la ingestión de alimentos que contienen gluten o trigo. En la población general, la incidencia de evitación del gluten autonotificada es del 0,5-13%. Los pacientes con síndrome del intestino irritable (SII) suelen presentar síntomas similares y algunos pacientes con SII tienen una respuesta positiva a una dieta sin gluten.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

364.3 Otros síndromes malabsortivos

Corina Hartman y Raanan Shamir

DEFECTOS DE LA DIFERENCIACIÓN Y POLARIZACIÓN DE LOS ENTEROCITOS

Este grupo incluye sobre todo dos cuadros caracterizados por unas lesiones histológicas y ultraestructurales típicas en las biopsias intestinales, la enfermedad por inclusión microvellosa (EIM) y la enteropatía en penacho congénita (EPC). El síndrome tricohepatointestinal (THE) o diarrea sindrómica/fenotípica también suele clasificarse en este grupo.

ENFERMEDAD POR INCLUSIÓN MICROVELLOSA (ATROFIA MICROVELLOSA CONGÉNITA)

La EIM es un trastorno autosómico recesivo, que se manifiesta al nacimiento con *diarrea secretora acuosa profusa*. Se ha descrito también una variante de inicio tardío, con comienzo a los 2-3 meses de vida. Es la causa más grave de diarrea congénita con afectación del desarrollo de la mucosa intestinal. La microscopía óptica de la mucosa del intestino delgado muestra un adelgazamiento difuso de la mucosa, con atrofia vellosa hipoplásica y ausencia de infiltrado inflamatorio. El diagnóstico se realiza con facilidad mediante microscopía óptica, con tinción de PAS y CD10, que muestra un borde en cepillo muy adelgazado o ausente, junto con inclusiones intracelulares positivas para PAS y CD10. La microscopía electrónica muestra ausencia o escasez de microvellosidades en los enterocitos. El citoplasma apical de los enterocitos contiene gránulos secretorios electrodensos; el sello característico es la presencia de microvellosidades en el interior de involuciones de la membrana apical (fig. 364.7). Se observa polihidramnios en la ecografía prenatal y los recién nacidos suelen presentar una diarrea acuosa importante (de hasta 200-330 ml/kg/día) de inicio muy precoz que causa deshidratación y fallo de medro. A pesar de la nutrición parenteral, la diarrea continua y el tratamiento hídrico inicial es difícil. La EIM y el síndrome de Fanconi que se han descrito en dos pacientes pueden complicar el tratamiento debido a la presencia adicional de acidosis tubular renal, fosfaturia, rachitismo y pérdidas renales de líquidos. Las mutaciones en el gen *MYO5B*, que codifica una proteína motora no convencional, la miosina Vb, se asocian a EIM en una cohorte de pacientes con enfermedad de comienzo precoz.

Las mutaciones de *MYO5B* provocan una localización errónea de las proteínas apicales y una alteración de la polarización de los enterocitos, lo que provoca EIM. Otro gen, el de la t-SNARE sintaxis 3 (*STX3*), se ha descrito en pacientes con EIM y un fenotipo más leve. Los pacientes con mutaciones en la proteína de unión a *STX3* (*STXBP2/Munc18-2*), causantes de la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar tipo 5, también presentan atrofia microvellosa y hallazgos histológicos parecidos a los de la EIM. La pérdida de *STX3* o de *Munc18-2* inhibe la fusión de las vesículas con la membrana apical, lo que provoca la retención intracelular de las proteínas apicales. También se han identificado mutaciones de *MYO5B* en varios pacientes con un fenotipo similar al de la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) con actividad gamma-glutamil transferasa sérica normal y sin enfermedad intestinal.

ENTEROPATÍA EN PENACHO (ENTEROPATÍA EN PENACHO CONGÉNITA)

La EPC (displasia del epitelio intestinal) se presenta en las primeras semanas de vida con diarrea acuosa persistente y es responsable de una pequeña proporción de lactantes con *diarrea refractaria en la lactancia*. La característica distintiva en la biopsia de la mucosa del intestino delgado es la presencia de penachos epiteliales focales (grupos de enterocitos densamente apilados en forma de lágrima con un redondeamiento apical de la membrana plasmática) que afecta al 80-90% de la superficie epitelial. La anatomía patológica típica no aparece inmediatamente después de nacer; otras enteropatías pueden presentar penachos en la superficie epitelial.

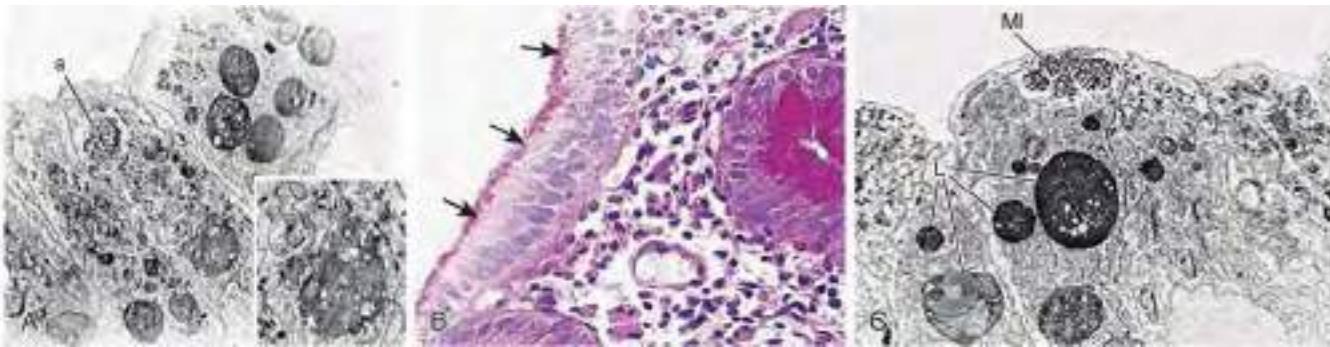


Fig. 364.7 Enfermedad por inclusión microvellosa. **A**, De arriba a abajo: inclusión microvellosa (a), un gránulo con pocas microvellosidades (b), y un lisosoma (c) detectado en el mismo enterocito. Recuadro: Mayor aumento de b y c $\times 11.000$, recuadro $\times 21.500$. **B**, Enfermedad por inclusión microvellosa. La tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) destaca el abundante material PAS-positivo (flechas) presente en la porción apical del citoplasma del enterocito. **C**, Enfermedad por inclusión microvellosa. El enterocito de la vellosoidad carece de microvellosidades con borde en cepillo, mientras que su citoplasma apical contiene una inclusión microvellosa (MI) y abundantes lisosomas (L) $\times 5.500$. (A, De Morroni M, Cangiotti AM, Guarino A, et al: Unusual ultrastructural features in microvillous inclusion disease: a report of two cases, Virchows Arch 448[6]:805-810, 2006.)

La EPC es un cuadro fenotípico y genético heterogéneo. Los estudios genéticos han identificado mutaciones en el gen de la molécula de adhesión de células epiteliales (*EPCAM*) en el 73% de los pacientes y mutaciones en el gen del inhibidor del activador del factor de crecimiento hepatocitario tipo 2 *SPINT2/HAI2* en el 21%. En una minoría de pacientes, no se identifican mutaciones. El fenotipo asociado a las mutaciones del *EPCAM* suele ser una diarrea congénita aislada sin síntomas extradigestivos asociados, salvo artritis de comienzo tardío o queratitis puntiforme superficial. En la forma sindrómica de la EPC, la diarrea se asocia a una o más de las siguientes anomalías: queratitis puntiforme superficial (100%), atresia de coanas (50%), de esófago o intestinal, ano imperforado, displasia del pelo, hiperlaxitud cutánea, anomalías óseas, hexadactilia y dismorfismo facial.

No hay un tratamiento específico, por lo que al igual que en la EIM la actitud terapéutica requiere nutrición parenteral permanente con posible trasplante intestinal (v. cap. 365).

SÍNDROME TRICOHEPATOENTÉRICO (DIARREA SINDRÓMICA)

El síndrome THD, denominado también *diarrea sindrómica*, (DS), es una enteropatía congénita que se manifiesta con una diarrea grave de inicio precoz. Los pacientes nacen con una talla baja para la edad gestacional y presentan una diarrea que comienza en los primeros 6 meses de vida. Tienen un fenotipo anómalo, con dismorfia facial (frente prominente, nariz ancha e hipertelorismo), así como una anomalía específica del pelo: **tricorrhexis nodosa**. Los pelos son lanosos, se arrancan con facilidad y están poco pigmentados. Pueden observarse lesiones cutáneas anormales, como manchas en café con leche en las extremidades inferiores. La hepatopatía afecta a alrededor de la mitad de los pacientes con fibrosis extensa o cirrosis. En casos esporádicos, se han descrito anomalías cardíacas y colitis, así como un caso de polihidramnios, anomalías placentarias y hemocromatosis congénita. Los pacientes pueden tener unas respuestas de anticuerpos defectuosas a pesar de unas concentraciones normales de Ig séricas y unas pruebas cutáneas específicas de抗原s deficientes, a pesar de unas respuestas proliferativas positivas *in vitro*. Los pacientes con THE también pueden presentar una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de inicio muy precoz. Las biopsias de intestino delgado muestran una atrofia vellositaria inespecífica con o sin infiltración de células mononucleares de la lámina propia y sin anomalías histológicas específicas en el epitelio. Las mutaciones del gen del dominio con repeticiones de tetratricopéptidos 37 (*TTC37*) (60%) o de *SKIV2L* (40%) se han identificado como causa del síndrome THE. Los enterocitos con mutaciones de *TTC37* presentan una menor expresión de las proteínas asociadas al borde en cepillo NHE-2 y -3, acuaporina-7, el importador Na⁺/H⁺ y la H⁺/K⁺-ATPasa, o una localización errónea respecto a su patrón normal. El pronóstico de este tipo de diarrea refractaria de la lactancia es desfavorable. El seguimiento a largo plazo de estos niños mostró que, a los 15 años, alrededor del 50% de los pacientes estaban vivos o no requerían nutrición parenteral. Las principales complicaciones son las hepatopatías y las infecciones. La mayoría de los niños logra una talla baja definitiva y la mitad presenta un ligero retraso del desarrollo.

DEFECTOS DE LA DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS ENTEROENDOCRINAS

Esta clase de diarreas congénitas se caracteriza por anomalías del desarrollo o de la función de las células enteroendocrinas. Los genes causantes de estos trastornos codifican factores de transcripción esenciales para el desarrollo de todas o de un subgrupo de células endocrinas, o proteínas/endopeptidas celulares que son necesarias para la producción de hormonas activas a partir de prohormonas. Los cuadros se manifiestan por diarrea osmótica y algunos por trastornos endocrinos sistémicos adicionales. El tratamiento consiste en soporte nutricional y reposición hormonal si se precisa. Se han asociado cuatro genes con las enfermedades clasificadas en este grupo: *NEUROG3*, *RFX6*, *ARX* y *PCSK1*.

ANENDOCRINOSIS ENTÉRICA

NEUROG3 es un factor de transcripción clave que controla el destino de las células endocrinas en el páncreas y el intestino. Las mutaciones del gen *NEUROG3* producen una malabsorción mucosa generalizada, vómitos, diarrea, fallo de medro, deshidratación y una acidosis metabólica hiperclorémica. La alimentación oral con todo lo que no sea agua produce diarrea. La arquitectura de las vellosidades y las criptas en las biopsias del intestino delgado es normal, pero la tinción para las células neuroendocrinas (p. ej., con anticuerpos anticromogranina) muestra una ausencia completa de esta línea celular secretora con preservación de las células caliciformes y de las células de Paneth.

DEFICIENCIA DE PROPROTEÍNA CONVERTASA 1/3

La deficiencia de proproteína convertasa 1/3 (PC1/3) autosómica recesiva, causada por mutaciones del gen *PCSK1*, se caracteriza por una diarrea malabsortiva congénita, obesidad de inicio precoz y otras anomalías endocrinas. Todas las hormonas funcionales producidas por las células endocrinas, incluidas las del intestino, son procesadas por una serina endoproteasa dependiente de Ca²⁺ específica denominada proproteína convertasa 1/3 (también denominada convertasa neuroendocrina 1). Se ha descrito una *diarrea de inicio neonatal* acuosa crónica en lactantes, con hiperinsulinismo, hipoglucemias, hipogonadismo e hipoadrenalinismo. La biopsia de intestino delgado muestra una enteropatía inespecífica.

Suele observarse una deficiencia de hormona del crecimiento, insuficiencia suprarrenal, diabetes insípida central e hipogonadismo.

SÍNDROME DE MITCHELL-RILEY

El síndrome de Mitchell-Riley es un fenotipo clínico complejo que incluye crecimiento intrauterino retardado grave, diabetes neonatal, anomalías gastrointestinales (páncreas anular, malrotación intestinal, agenesia de la vesícula biliar, anomalías de las vías biliares) y *diarrea osmótica* crónica. Varios probandos descritos previamente con síndrome de Mitchell-Riley tenían mutaciones de *RFX6*. La proteína de unión al ADN *RFX6* (factor regulador X6; codificada por *RFX6*) es un factor de transcripción de la familia winged helix que actúa después de la señal de la neurogenina-3 necesaria para el desarrollo de las células de los islotes y para la función de las células neuroendocrinas. La tinción con inmunofluorescencia en ratones defectivos para *RFX6* muestra que las células endocrinas pancreáticas están presentes, pero no expresan las hormonas de las células de los islotes, como la insulina, el glucagón, la somatostatina o la grelina.

MUTACIONES DEL GEN HOMEBOX RELACIONADO CON ARISTALESS

El gen homeobox relacionado con aristless (*Arx*) codifica un homeodominio que contiene un factor de transcripción necesario para el desarrollo normal de las células enteroendocrinas de ratones y de seres humanos. La expresión de *Arx* se detecta en un subgrupo de progenitores endocrinos positivos para neurogenina-3 y también en un subgrupo de células productoras de hormonas. En ratones, la eliminación de *Arx* del endodermo en desarrollo provoca una disminución de algunos tipos de células endocrinas, como las secretoras de gastrina, de glucagón/GLP-1, de CCK y de secretina, así como un aumento de las células que expresan somatostatina. Las mutaciones del gen *Arx* se asocian con un fenotipo clínico complejo de discapacidad intelectual ligada al X, convulsiones, lisencefalía, anomalías de los genitales y, en ocasiones, diarrea congénita.

ENTEROPATÍA AUTOINMUNE

El término enteropatía autoinmune describe un subgrupo de lactantes con diarrea prolongada grave, ausencia de respuesta a la restricción dietética, presencia de autoanticuerpos intestinales circulantes y/o enfermedades autoinmunes asociadas, así como ausencia de inmunodeficiencia grave. Los síntomas de enteropatía autoinmune se suelen presentar después de los primeros 6 meses de vida, con diarrea crónica, EPP, malabsorción y fallo de medro. El diagnóstico se basa en la identificación endoscópica e histológica de la inflamación, principalmente del *intestino delgado*, pero también del colon. Los hallazgos histológicos en el intestino delgado consisten en una atrofia parcial o completa de las vellosidades, hiperplasia de las criptas y un aumento de las células inflamatorias crónicas en la lámina propia. Puede haber una linfocitosis intraepitelial marcada similar a la de la EC en un subgrupo de pacientes. También se puede observar criptitis y abscesos de las criptas, que pueden ocultar la presencia de apoptosis. Los análisis inmunológicos señalan la presencia de autoanticuerpos, como *anticuerpos antienterocitos* (presentes en alrededor del 85% de los pacientes) y *anti-antígeno de 75 kDa relacionado con la enteropatía autoinmune*.

En el diagnóstico diferencial de la enteropatía autoinmune pediátrica se incluyen otras enfermedades mediadas por mecanismos inmunitarios, como las enteropatías por sensibilidad a alimentos (p. ej., intolerancia a la leche de vaca y enfermedad celiaca), la enfermedad de Crohn y la enfermedad injerto contra huésped. Es esencial descartar una inmunodeficiencia primaria subyacente, sobre todo en varones con otras características autoinmunitarias (algunos tienen un **síndrome IPEX** (v. cap. 152.5)). Se han descrito diferentes fenotipos de pacientes con síndrome IPEX, así como formas seudo-IPEX de enteropatía autoinmunitaria que son independientes del *FOXP3*, y que afectan a mujeres, con o sin trastornos autoinmunes extraintestinales.

Las opciones terapéuticas son limitadas y se basan en soporte nutricional, incluida la nutrición parenteral, y los glucocorticoides seguidos de fármacos

inmunosupresores. El trasplante de células madre hematopoyéticas está indicado en pacientes con un defecto molecular conocido, como el síndrome IPEX.

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 1

Véase el capítulo 151.

Defectos del transporte y el metabolismo de lípidos

Véase el capítulo 104.3.

Después de la captación desde la luz intestinal, los ácidos grasos y el monoacilglicerol se transportan al retículo endoplasmático (RE), donde se convierten en triglicéridos en varios pasos metabólicos, el último de los cuales depende de la acil CoA:diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT1). La apolipoproteína B (ApoB) y la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos (MTTP) actúan en conjunto para incorporar los triglicéridos en los quilomicrones. Los quilomicrones recién formados se desprenden del RE en una vesícula de transporte de prequilomicrones, que después se fusiona con el Golgi, proceso dependiente de Sar1b. A continuación, el quilomicrón se transporta en una vesícula hasta la membrana basal, donde sale de la célula.

ABETALIPOPROTEINEMIA

La abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen Kornzweig) es un trastorno autosómico recesivo raro del metabolismo de las lipoproteínas que se asocia con malabsorción grasa intensa/estatorrea desde el nacimiento (v. cap. 104.3). Los niños presentan fallo de medro durante el primer año de vida, y se observan heces de color pálido, de olor fétido y voluminosas. El abdomen está distendido y los reflejos tendinosos profundos están ausentes debido a una neuropatía periférica, que es secundaria a deficiencia de vitamina E. El desarrollo intelectual tiende a ser lento. Después de los 10 años de edad, los síntomas intestinales son menos intensos, se puede desarrollar ataxia y hay una pérdida de la sensibilidad de posición y vibratoria, así como el comienzo de temblores intencionales. Estos últimos síntomas reflejan la afectación de las columnas posteriores, el cerebelo y los ganglios basales. En la adolescencia, si no se administra un suplemento adecuado de vitamina E, se desarrolla una retinitis pigmentosa atípica.

El diagnóstico se sospecha por la presencia de acantocitos en un frotis de la sangre periférica y en unas concentraciones plasmáticas extraordinariamente bajas de colesterol (<50 mg/dl); los triglicéridos también están muy bajos (<20 mg/dl). Los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad no son detectables, y la fracción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) está casi ausente de la circulación; se produce una acusada acumulación de triglicéridos en los enterocitos vellositarios en la mucosa duodenal. Los pacientes con abetalipoproteinemia tienen mutaciones del gen MTTP. La MTTP cataliza la transferencia de los triglicéridos a las partículas de ApoB nacientes en el RE.

No se dispone de tratamiento específico. Se deben administrar un soporte nutricional y grandes suplementos de vitaminas liposolubles A, D, E y K. La vitamina E (100-200 mg/kg/24 h) parece detener la degeneración neurológica y retiniana. Limitar la ingesta de lípidos de cadena larga puede aliviar los síntomas intestinales; se pueden emplear los triglicéridos de cadena media para suplementar la ingesta de grasa.

HIPOBETALIPOPROTEINEMIA HOMOCIGOTA

Este trastorno (v. cap. 104.3) es un cuadro con herencia dominante que se asocia con mutaciones del gen *APOB*, que codifica la ApoB, la apolipoproteína del quilomicrón naciente. La forma homocigota es indistinguible de la abetalipoproteinemia. Los padres de estos pacientes, como heterocigotos, tienen unas concentraciones plasmáticas reducidas de LDL y de apoproteína-B, mientras que los padres de los pacientes con abetalipoproteinemia tienen concentraciones normales. En la microscopía electrónica de transmisión de las biopsias de intestino delgado, el tamaño de las vacuolas lipídicas diferencia entre la abetalipoproteinemia y la hipobetalipoproteinemia: en la hipobetalipoproteinemia hay muchas vacuolas pequeñas, mientras que en la abetalipoproteinemia se ven vacuolas de mayor tamaño.

ENFERMEDAD POR RETENCIÓN DE QUILOMICRONES (ENFERMEDAD DE ANDERSON)

La enfermedad por retención de quilomicrones (ERQ) es un raro trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones del gen *SAR1B*, que provocan un tráfico defectuoso de los quilomicrones nacientes en las vesículas de transporte de prequilomicrones entre el RE y el aparato de Golgi, lo que interfiere con el ensamblaje satisfactorio de los quilomicrones y su aporte a la lámina propia. Los pacientes con ERQ tienen estatorrea, diarrea crónica

y fallo de medro. La acantocitosis es infrecuente, y las manifestaciones neurológicas son menos intensas que las observadas en la abetalipoproteinemia. Las concentraciones plasmáticas de colesterol se hallan moderadamente reducidas (<75 mg/dl); los triglicéridos en ayunas son normales, pero las vitaminas liposolubles, sobre todo la A y la E, son muy bajas. El tratamiento ha de ser enérgico y temprano, con vitaminas liposolubles y modificación de la ingesta de grasa en la alimentación, como en el tratamiento de la abetalipoproteinemia.

MUTACIÓN DE DGAT1

El gen *DGAT1* codifica la diacil CoA:diacilglicerol acil transferasa (DGAT1), que convierte los diacilglicerídos en triglicéridos mediante la adición de un residuo acil CoA. En el intestino delgado, la DGAT1 ayuda a reensamblar los triglicéridos, mientras que en el hígado produce triglicéridos a partir de los ácidos grasos sintetizados *de novo* o captados desde la circulación. El mecanismo por el que las mutaciones de *DGAT1* causan diarrea no está claro, pero es probable que implique la acumulación de sustratos lipídicos de DGAT1 en los enterocitos o en la luz intestinal. Se han descrito mutaciones del gen *DGAT1* en pacientes que presentan fallo de medro, EPP, hipoalbuminemia, diarrea de inicio precoz y raquitismo refractario a la vitamina D oral.

ENFERMEDAD DE WOLMAN

Esta rara y mortal enfermedad por tesaurismosis lipídica causa una acumulación de lípidos en muchos órganos, incluido el intestino delgado. Además de vómitos, diarrea intensa y hepatosplenomegalia, los pacientes tienen estatorrea como consecuencia de la obstrucción linfática. La disponibilidad de una cantidad insuficiente de colesterol libre para la esteroidogénesis en las glándulas suprarrenales causa insuficiencia suprarrenal; un patrón característico de calcificación suprarrenal subcapsular es un marcador específico de la enfermedad. La deficiencia de lipasa ácida lisosómica (LAL) es la causa subyacente de la enfermedad (v. cap. 104.4). La LAL es una enzima lisosómica que hidroliza los ésteres de colesterol y los triglicéridos en los endolisosomas. Las mutaciones de pérdida de función en el gen *LIPA* se asocian con fenotipos variables. Las mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas, causantes de deficiencia completa de LAL, causan enfermedad de Wolman. Las mutaciones asociadas con una actividad residual de la LAL causan una enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol, que es un trastorno menos grave con un fenotipo variable. Las características comunes en lactantes, niños y adultos consisten en elevación de la concentración de aminotransferasa sérica, dislipidemia, hepatomegalia, fibrosis hepática y cirrosis. La enfermedad de Wolman también puede presentarse ya en la lactancia con colestasis neonatal y hepatopatía grave como principales manifestaciones. Se ha descrito una linfohistiocitosis hemofagocítica en algunos lactantes con enfermedad de Wolman. El sello distintivo de la enfermedad es la presencia de *calcificación suprarrenal* en las pruebas de imagen y el diagnóstico definitivo se realiza con pruebas genéticas.

Se ha descrito el trasplante de células madre hematopoyéticas en algunos pacientes, con un resultado variable. Se ha aprobado un tratamiento sustitutivo enzimático recombinante humano para la deficiencia de LAL para su uso en pacientes con deficiencia de esta enzima. Este tratamiento ha permitido que un número pequeño de lactantes con enfermedad de Wolfman alcancen un ritmo de crecimiento relativamente normal y que mejoren su supervivencia. En los niños mayores y los adultos, la enzima ha corregido su dislipidemia y ha producido una mejoría significativa de los marcadores de función hepática.

ENFERMEDAD DE TANGIER

Véase el capítulo 104.

El colesterol libre celular se moviliza, junto con los fosfolípidos, a través de la bomba de salida ABCA1, que los transfiere a un acceptor extracelular ApoA-I y da lugar a la formación de colesterol-lipoproteína de alta densidad (LDL). Las mutaciones de pérdida de función de los genes *ABCA1* en pacientes con enfermedad de Tangier causan una acumulación de colesterol en el intestino, el bazo y las amigdalas, una neuropatía recidivante, manchas de color pardo-anaranjado en el colon y el fleon, así como diarrea en asociación con una disminución de la concentración de colesterol plasmático (ApoA-I y A-II), con un HDL plasmático casi indetectable. Aún no se ha establecido un tratamiento específico para la enfermedad de Tangier.

SITOSTEROLEMIA

Véase el capítulo 104.4.

El sitosterol y otros esteroles se secretan de forma preferente de vuelta a la luz intestinal a través de la bomba de esteroles, los semitransportadores emparejados *ABCG5/8*. Las mutaciones de los transportadores *ABCG5*

(esterolina-1) y ABCG8 (esterolina-2) producen una salida defectuosa de esterol y aumentan la absorción de esteroles de la dieta. El trastorno se asocia con xantomas tendinosos, aumento de la aterosclerosis y hemólisis. Las concentraciones plasmáticas de fitosteroles (sobre todo sitosterol) suelen ser mayores de 10 mg/dl.

MALABSORCIÓN DE ÁCIDOS BILIARES

Los ácidos biliares (AB) son compuestos detergentes secretados y excretados por el hígado. Son responsables de la solubilización de los lípidos de la dieta y ayudan a su digestión y absorción. Alrededor del 95% de los AB se reabsorben en el ileón terminal y se transportan de vuelta al hígado, lo que constituye la circulación enterohepática. El transportador apical de sales biliares dependiente de Na⁺ (ASBT) o el transportador ileal de AB (IBAT) es responsable de la recaptación activa de AB en el ileón terminal. Las mutaciones del gen ASBT/SLC10A2 son muy raras y son responsables de la malabsorción primaria de AB, una enfermedad asociada con diarrea congénita, esteatorrea y disminución del colesterol plasmático. Los AB no absorbidos estimulan la excreción de cloruro en el colon, lo que causa diarrea. La malabsorción secundaria de AB puede producirse por una enfermedad ileal, como en la enfermedad de Crohn, y después de la resección ileal. El diagnóstico de malabsorción de AB suele basarse en una menor retención del ácido homocólico conjugado con taurina marcado con ⁷⁵selenio (⁷⁵SeHCAT), un aumento de la síntesis de AB (C4 sérico) o un aumento de la pérdida fecal de AB. En la práctica clínica, el diagnóstico suele basarse en la respuesta a los quelantes de AB (p. ej., colestiramina o colesevelam), que también son el tratamiento de elección para este trastorno.

La diarrea crónica de inicio neonatal también se ha descrito en la xantomatosis cerebrotendinosa autosómica recesiva, causada por un error congénito de la síntesis de AB debido a deficiencia de 27-hidroxilasa. Estos niños también presentan cataratas de inicio juvenil y retraso del

desarrollo, así como colestasis neonatal como característica inicial. Los xantomas tendinosos se desarrollan en la 2.^a y 3.^a década de la vida. Es esencial establecer el diagnóstico, porque el tratamiento con ácido quenodesoxicólico es eficaz.

ENTEROPATÍA PERDEDORA DE PROTEÍNAS

La EPP es una entidad rara causada por varios trastornos intestinales y extraintestinales. Se caracteriza por una pérdida excesiva de proteínas plasmáticas. La presentación clínica de los pacientes con EPP es variable y depende de la causa subyacente, pero suele incluir edema e hipoproteinemia. Antes de diagnosticar una EPP, hay que descartar una alteración de la síntesis (malnutrición, hepatopatía), la pérdida de proteínas por otros órganos (riñón o piel) o la redistribución (estados sépticos). Los trastornos que causan EPP pueden dividirse en los debidos a pérdida de proteínas por una inflamación o anomalías de la superficie mucosa o a alteraciones en los linfáticos intestinales, como la LI primaria o secundaria (tabla 364.10).

La LI se caracteriza por una dilatación difusa o local de los linfáticos entéricos y se localiza en la mucosa, la submucosa o la subserosa. La linfa rica en proteínas, lípidos y linfocitos se fuga a la luz intestinal, lo que causa EPP, esteatorrea y depleción de linfocitos. Suele producirse hipoalbuminemia, hipogammaglobulinemia, edema, linfopenia, malabsorción de lípidos y de vitaminas liposolubles, así como ascitis quilosa. La LI también puede manifestarse con ascitis, edema periférico e hipoalbuminemia. La etiología de la LI primaria se desconoce. Varios genes, como el del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 3 (VEGFR3), el del factor de transcripción homeobox relacionado con prospero (PROX1), el del factor de transcripción forkhead (FOXC2) y SRY (región del cromosoma Y determinante del sexo)-Box 18 (SOX18), intervienen en el desarrollo del sistema linfático y se ha demostrado que su expresión está alterada en la mucosa duodenal en pacientes con LI. Recientemente, se ha descrito una mutación

Tabla 364.10 Causas de enteropatía perdedora de proteínas

ENTEROPATÍA PERDEDORA DE PROTEÍNAS		AGENTE, ENFERMEDADES (GEN)
Infecciones gastrointestinales	Infecciones virales Enfermedades bacterianas y parasitarias Infestaciones gastrointestinales	CMV, rotavirus <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , enfermedad de Whipple Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado <i>Giardiasis</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>
Trastornos inflamatorios gastrointestinales	Enfermedades gástricas Trastornos gastrointestinales	Enfermedad de Ménétrier Gastroenteropatía eosinofílica Enteropatía inducida por alimentos Enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn Colitis ulcerosa, esprúe tropical Enteritis por radiación EICH, ECN
Neoplasias malignas gastrointestinales	Adenocarcinomas Linfomas Sarcoma de Kaposi	Esofágicas, gástricas, colónicas
Trastornos vasculíticos	Púrpura de Henoch-Schönlein Lupus eritematoso sistémico	
Fármacos	AINE	
Metabólicas/genéticas	Trastornos congénitos de la glucosilación (GDC) Mutaciones del gen DGAT1 Mutaciones de CD55	GDC-Ib (MPI) Deficiencia congénita de heparán sulfato en el enterocito (ALG6)
Linfangiectasia intestinal	LI congénita/primaria • Sindrómicas/genéticas/metabólicas	Turner, Noonan, Klippel-Trenaunay-Weber Síndrome de Hennekam (CCBE1, FAT4) EPP con displasia esquelética (FGFR3) Displasia linfática generalizada (PIEZ01)
	Secundarias • Infección • Inflamación • Radioterapia • Neoplasias • Trastornos cardíacos	Tuberculosis abdominal Enfermedad de Crohn, sarcoidosis Fibrosis retroperitoneal Neoplasias malignas retroperitoneales, linfoma Pericarditis constrictiva, tras operación de Fontan, insuficiencia cardiaca congestiva

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; CDG, glucoproteína deficiente en carbohidratos; CMV, citomegalovirus; EICH, enfermedad injerto contra huésped; ENC, enterocolitis necrotizante; EPP, enteropatía perdedora de proteínas; LI, linfangiectasia intestinal.



Fig. 364.8 Edema de vellosidades detectado mediante una videoendoscopia con cápsula en el íleon proximal. (De Gortani G, Maschio M, Ventura A: A child with edema, lower limb deformity, and recurrent diarrhea, J Pediatr 161:1177, 2012, Fig. 1.)

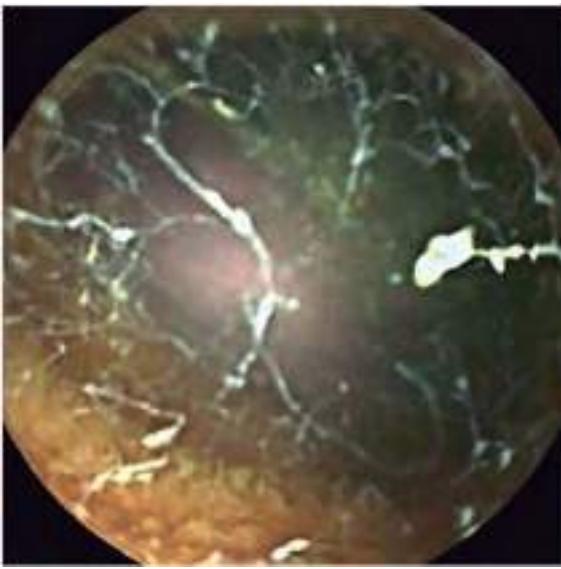


Fig. 364.9 Agregados de líquido linfático rico en proteínas detectados mediante videoendoscopia con cápsula en la luz intestinal. (De Gortani G, Maschio M, Ventura A: A child with edema, lower limb deformity, and recurrent diarrhea, J Pediatr 161:1177, 2012, Fig. 2.)

de CD55, un regulador de la activación del complemento, como causa de EPP primaria. Los hallazgos clínicos y de laboratorio típicos, asociados con una elevación del aclaramiento de α_1 -antitripsina fecal, sugieren el diagnóstico de EPP. Los hallazgos radiológicos de un engrosamiento simétrico y uniforme de los pliegues de la mucosa a lo largo del intestino delgado son característicos, pero inespecíficos. La biopsia de la mucosa del intestino delgado en pacientes con LI puede mostrar una dilatación de los vasos quilíferos con distorsión de las vellosidades y sin infiltrado inflamatorio. Una distribución parcheada y una afectación más profunda de la mucosa causa en ocasiones resultados falsos negativos en la histología del intestino delgado. La endoscopia con videocápsula puede mostrar lesiones similares (figs. 364.8 y 364.9).

El tratamiento de la EPP suele ser de soporte y consiste en una dieta baja en grasas e hiperproteica. En pacientes con LI, se recomienda una dieta baja en grasas e hiperproteica suplementada con triglicéridos de cadena media. Aparte de los ajustes dietéticos, se requiere un tratamiento apropiado de la etiología subyacente, así como tratamiento de soporte

para evitar las complicaciones del edema. En raras ocasiones, se requiere nutrición parenteral. Si solo se afecta una porción del intestino, se puede plantear una resección quirúrgica. Algunos pacientes con malformación linfática y anomalías linfáticas generalizadas se han tratado con éxito mediante propranolol. Se ha descrito el uso con éxito de everolimus, un inhibidor de mTOR, en un paciente con LI primaria. El pronóstico depende de la gravedad y de las opciones terapéuticas de la enfermedad subyacente.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

364.4 Infecciones e infestaciones intestinales asociadas con malabsorción

Alfredo Guarino y Raanan Shamir

La malabsorción es una consecuencia rara de la infección e infestación intestinales primarias en niños inmunocompetentes, pero es relativamente frecuente en niños malnutridos y se asocia con una mortalidad significativa. La malabsorción suele asociarse con diarrea y causa un círculo vicioso con emaciación y retraso del crecimiento. En los niños que viven en los países en vías de desarrollo, la malabsorción se asocia con retraso del crecimiento a largo plazo que causa talla baja con un cuadro peculiar definido como enteropatía ambiental, en la que no siempre existe diarrea. Por lo general, la malabsorción se asocia con una duración de la infección intestinal mayor de la esperada. La *diarrea prolongada* es una diarrea de inicio precoz que dura más de 7 días, mientras que la *crónica* dura más de 14 días (algunos autores usan 30 días para la definición de crónica).

DIARREA POSTINFECCIOSA

En lactantes y niños pequeños, puede producirse una diarrea crónica después de una enteritis infecciosa, con independencia del tipo de patógeno. La patogenia de la diarrea no siempre está clara y puede relacionarse con una infección persistente o reinfección, deficiencia secundaria de lactasa, alergia a proteínas alimentarias, diarrea asociada a antibióticos o una combinación de estas. En algunos casos, la diarrea postinfecciosa puede ser la manifestación inicial de una diarrea funcional, en cuyo caso no se asocia con malabsorción.

SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO EN EL INTESTINO PROXIMAL

Las bacterias se hallan normalmente presentes en grandes cifras en el colon (10^{11} - 10^{13} unidades formadoras de colonias [UFC]/gramo de heces) y tienen una relación simbiótica con el huésped, proporcionando nutrientes y protegiéndolo frente a microorganismos patógenos. Las bacterias suelen estar presentes solo en pequeñas cantidades en el estómago y el intestino delgado, y unas cifras excesivas de bacterias en dichos órganos son perjudiciales. El sobrecrecimiento bacteriano puede deberse a cuadros clínicos que alteran el pH gástrico o la motilidad del intestino delgado, como la obstrucción intestinal parcial, los divertículos, la insuficiencia intestinal, las duplicaciones intestinales, la diabetes mellitus, el síndrome de seudoobstrucción intestinal idiopática y la esclerodermia, así como el uso de inhibidores de la bomba de protones. La prematuridad, la inmunodeficiencia y la malnutrición son otros factores asociados con el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado.

El diagnóstico del sobrecrecimiento bacteriano suele ser difícil y puede realizarse mediante el cultivo del aspirado del intestino delgado ($>10^5$ UFC/ml) o por la prueba del hidrógeno de lactulosa en el aliento. La lactulosa es un disacárido sintético, que no se digiere por las enzimas del borde en cepillo de la mucosa, pero puede ser fermentado por las bacterias. Un valor basal de hidrógeno espirado alto y un rápido aumento en el hidrógeno en las muestras de aire espirado apoyan el diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano, pero son habituales las pruebas falsas positivas.

El sobrecrecimiento bacteriano causa un procesamiento intraluminal ineficaz de la grasa de la alimentación y esteatorrea debido a la desconjugación bacteriana de las sales biliares, malabsorción de vitamina B₁₂ y daño del borde en cepillo de las microvellosidades con más malabsorción. El consumo bacteriano de vitamina B₁₂ y un aumento de la síntesis de folato disminuyen la concentración de vitamina B₁₂ y aumentan la de folato. La

sobreproducción de *D-lactato* (el isómero del *L-lactato*) puede causar estupor, disfunción neurológica y shock por acidosis con *D-láctico*. La acidosis láctica debe sospecharse en los niños con riesgo de sobrecrecimiento bacteriano que tengan signos de deterioro neurológico y una acidosis metabólica con elevación del hiato aniónico no explicada por ácidos medibles tales como *L-lactato*. Se requiere la determinación del *D-lactato*, ya que el análisis estándar del lactato solo mide el *L-isómero*.

El tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano se centra en la corrección de las causas de base, como la obstrucción parcial. El metronidazol oral puede proporcionar alivio durante muchos meses, pero no siempre es eficaz. Se requiere realizar cambios de antibióticos con azitromicina, trimetoprima-sulfametoazol, ciprofloxacino y metronidazol. Otras alternativas son los antibióticos orales no absorbibles como amino-glucósidos, nitazoxanida o rifamixina. En ocasiones, puede precisarse un tratamiento antifúngico para controlar un sobrecrecimiento fúngico en el intestino.

ENTEROPATÍA AMBIENTAL (ESPRÚE TROPICAL)

Este cuadro se debe a las interacciones entre patógenos entéricos, enteropatía y malnutrición, y se asocia con una histología intestinal peculiar (enteropatía) que se produce en varios países en vías de desarrollo. Es similar o se solapa con el esprúe tropical y se asocia con una malabsorción evidente o subclínica. Es una causa frecuente de mortalidad infantil en las regiones endémicas, sobre todo en áreas asiáticas, como el sur de India, y en varios países africanos. En los países en vías de desarrollo, ciertos patógenos como rotavirus, *Shigella*, *Cryptosporidium* y *Escherichia coli* enterotoxigena causan la mayoría de las infecciones intestinales que provocan una diarrea moderada o grave y, a menudo, provocan un círculo vicioso con malnutrición, que tiende a progresar a emaciación y retraso del crecimiento ponderal con o sin una asociación clara con diarrea.

Además de un riesgo elevado de mortalidad, la enteropatía ambiental altera el crecimiento normal y el desarrollo cerebral, además de repercutir en la productividad. La etiología de este trastorno no está clara, porque aparece en brotes de enfermedad diarreica aguda y mejora con el tratamiento antibiótico; por tanto, se sospecha una etiología infecciosa. Sin embargo, la enteropatía ambiental incluye mecanismos interrelacionados, como la malabsorción intestinal, el aumento de la permeabilidad, la pérdida de masa intestinal, la inflamación, el aumento de la translocación bacteriana y la alteración de la respuesta inmunitaria. La incidencia está disminuyendo en todo el mundo, debido en gran parte a la mejora de la higiene y del acceso a los nutrientes. Los síntomas clínicos consisten en fiebre y malestar seguidos de diarrea. Después de alrededor de 1 semana, las características agudas remiten y la malabsorción crónica, la diarrea intermitente y la anorexia dan lugar a una intensa malnutrición caracterizada por glositis, estomatitis, queilosis, ceguera nocturna, hiperpigmentación y edema, lo que refleja las diferentes carencias nutricionales. Suele haber una emaciación muscular considerable y habitualmente el abdomen está distendido. Se produce una anemia megaloblástica como consecuencia de las deficiencias de folato y vitamina B_{12} .

El diagnóstico se efectúa por biopsia del intestino delgado, que muestra aplanamiento de las vellosidades, hiperplasia de las criptas e inflamación intestinal leve, con acumulación lipídica en el epitelio superficial.

El tratamiento requiere suplementación nutricional, con administración de folato y vitamina B_{12} . Para evitar la recidiva se recomienda un tratamiento de 6 meses con ácido fólico oral (5 mg) y antibióticos. Las recidivas se producen en el 10-20% de los pacientes que continúan residendo en una región tropical endémica. La ampliación de las infraestructuras, sobre todo la mejora de las condiciones de higiene y del acceso a los alimentos, junto con el empoderamiento de las personas mediante intervenciones educativas, son la clave de la prevención en lugar de las intervenciones médicas en casos individuales.

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

La enfermedad de Whipple es un trastorno infeccioso sistémico crónico infrecuente, sobre todo en la infancia. La enfermedad está causada por *Tropheryma whipplei*, que puede cultivarse a partir de un ganglio linfático del tejido afectado.

Los síntomas más frecuentes consisten en diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso y artralgias. También son frecuentes la malabsorción, las linfadenopatías, la hiperpigmentación cutánea y los síntomas neurológicos. Se han descrito afectaciones de otros órganos, como los ojos, el corazón y los riñones.

El diagnóstico exige un índice de sospecha alto y se efectúa por la demostración de inclusiones de macrófagos PAS-positivas en el material de biopsia (habitualmente una biopsia duodenal). La identificación positiva mediante la reacción en cadena de la polimerasa para *T. whipplei* confirma el diagnóstico.

El tratamiento requiere antibióticos como trimetoprima sulfametoazol durante 1-2 años. Recientemente, se ha recomendado un ciclo de 2 semanas de ceftriaxona o meropenem intravenoso, seguido de trimetoprima sulfametoazol durante 1 año.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

364.5 Trastornos por inmunodeficiencia

Amit Assa y Raanan Shamir

El 5-50% de los pacientes con inmunodeficiencias primarias presentan trastornos gastrointestinales, debido a que el intestino es el órgano linfóide más grande del organismo. La malabsorción debida a inflamación o infección intestinal es frecuente en los trastornos de inmunodeficiencia primaria; la diarrea crónica con fallo de medro suele ser el modo de presentación. Pueden estar implicados defectos de la inmunidad humoral y/o celular, como deficiencia selectiva de IgA, agammaglobulinemia, inmunodeficiencia común variable (IDCV), inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), síndrome de hiper-IgM, síndrome de Wiskott-Aldrich, o enfermedad granulomatosa crónica. Aunque la mayoría de los pacientes con deficiencia selectiva de IgA están asintomáticos, se puede producir una malabsorción causada por giardiasis o por enteropatía inespecífica con sobrecrecimiento bacteriano. Hasta en el 60% de los niños con IDCV, se ha descrito un síndrome de malabsorción o una diarrea no infecciosa crónica que se manifiesta como una enteropatía de tipo esprúe con atrofia vellositaria. La malabsorción también se ha descrito en alrededor del 10% de los pacientes con IDCV de inicio tardío, a menudo secundaria a giardiasis. La malabsorción debida a diarrea infecciosa (en la mayoría de los casos, relacionada con *Giardia*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Cryptosporidium* y enterovirus) es una complicación bien conocida de la agammaglobulinemia ligada al X. *Cryptosporidium* es el patógeno más frecuente causante de diarrea y malabsorción en los pacientes con síndrome de hiper-IgM. Los niños con IDCG desarrollan una diarrea y malabsorción graves a una edad temprana, en la que intervienen infecciones virales y oportunistas, sobre todo la infección crónica por rotavirus, citomegalovirus y adenovirus. La malabsorción relacionada con inmunodeficiencia se grava por la atrofia vellositaria y la deficiencia secundaria de disacaridasa. En la enfermedad granulomatosa crónica, la función fagocítica está alterada y se desarrollan granulomas en todo el tracto gastrointestinal, lo que simula una enfermedad de Crohn. Además del fallo de medro, se debe tener en cuenta que la malabsorción asociada con la inmunodeficiencia suele complicarse con deficiencias de micronutrientes, incluidas las vitaminas A, E y B_{12} , así como de calcio, hierro y zinc.

Las inmunodeficiencias en los niños suelen ser secundarias en más ocasiones a otros trastornos como el cáncer y la quimioterapia. La malnutrición, la diarrea y el fallo de medro son comunes en los niños con infección por VIH no tratados. El riesgo de infección gastrointestinal se relaciona con la depresión del recuento de CD4. Las infecciones oportunistas son *Cryptosporidium parvum*, citomegalovirus, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Isospora belli*, *Enterocytozoon bieneusi*, *Candida albicans*, astrovirus, calicivirus, adenovirus y los enteropatógenos bacterianos usuales. En estos pacientes, *Cryptosporidium* puede causar diarrea crónica secretora.

La quimioterapia antioncológica puede lesionar la mucosa intestinal, lo que causa malabsorción secundaria de disacáridos como la lactosa. Despues del trasplante de médula ósea, la lesión de la mucosa por la enfermedad injerto contra huésped puede causar diarrea y malabsorción. La biopsia del intestino delgado muestra atrofia inespecífica de las vellosidades intestinales, infiltrado de células inflamatorias mixtas y aumento de la apoptosis. La quimioterapia antioncológica y el trasplante de médula ósea se asocian con lesión pancreática que puede causar insuficiencia pancreática exocrina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

364.6 Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado

Yael Mozer-Glassberg y Raanan Shamir

El linfoma (cap. 523) es la neoplasia maligna más frecuente del intestino delgado en pediatría. Los linfomas malignos del intestino delgado se clasifican en tres subtipos: linfoma de Burkitt, linfomas no Hodgkin y linfoma mediterráneo. El linfoma de Burkitt es la forma más frecuente en pediatría y suele localizarse en el íleon terminal, con una afectación abdominal extensa. El tipo *occidental* de linfomas no Hodgkin (por lo general, el tipo de linfocitos B grandes) es relativamente infrecuente y puede afectar a varias regiones del intestino delgado. El **linfoma mediterráneo** (denominado por la Organización Mundial de la Salud *enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado [EIPID]* o enfermedad de las cadenas pesadas α) es un raro linfoma B extraganglionar de la zona marginal que se produce sobre todo en el intestino delgado proximal. Es una variante de **linfoma del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)** que se describe en adultos jóvenes de países en vías de desarrollo y se caracteriza por infiltrados intestinales linfoplasmocíticos con expresión monotípica de cadena pesada α .

La EIPID es más frecuente en la zona proximal del intestino delgado en niños mayores y en adultos jóvenes de la cuenca mediterránea, Oriente Medio, Asia y África. La pobreza y los episodios frecuentes de gastroenteritis durante la lactancia son factores de riesgo. Inicialmente, la presentación consiste en diarrea intermitente y dolor abdominal. Después, hay diarrea crónica con malabsorción, EPP, pérdida de peso, acropañas y retraso del crecimiento. En los estadios avanzados, es frecuente observar obstrucción intestinal, masas abdominales y ascitis.

A diferencia de los linfomas primarios no inmunoproliferativos del intestino delgado, en los que la enfermedad intestinal suele ser focal, con afectación de segmentos específicos del intestino que deja porciones sin enfermedad entre las áreas afectadas, la afección en la EIPID es difusa, con un infiltrado celular de la mucosa que afecta a grandes segmentos del intestino y, en ocasiones, a toda la longitud de este, por lo que causa malabsorción. Los estudios moleculares e inmunohistoquímicos han demostrado una asociación con la infección por *Campylobacter jejuni*. El diagnóstico diferencial engloba las infecciones entéricas crónicas (parásitos, esprue tropical), la EC y otros linfomas. Entre los hallazgos radiológicos, hay que citar los defectos múltiples de llenado, las ulceraciones, la estenosis y la hipertrofia de los ganglios linfáticos mesentéricos en la TC.

El diagnóstico suele establecerse mediante biopsias endoscópicas y/o laparotomía. La endoscopia alta muestra engrosamiento, eritema y nodularidad de los pliegues de la mucosa en el duodeno y el yeyuno proximal. La endoscopia con cápsula puede ser útil para el diagnóstico. A medida que la enfermedad progresiva, los tumores suelen aparecer en la porción proximal del intestino delgado y, en pocas ocasiones, en el estómago. El diagnóstico requiere múltiples biopsias de la mucosa duodenal y yeyunal, donde se observan infiltrados densos en la mucosa, consistentes en células seudocentríticas y plasmáticas. La progresión a un linfoma linfoplasmocítico de células grandes e inmunoblástico de mayor grado se caracteriza por una mayor atipia plasmocítica con formación de agregados y, más adelante, por láminas de células plasmáticas distróficas e inmunoblastos que invaden la submucosa y la muscular propia. En la mayoría de los casos, hay un marcador sérico (paraproteína de cadenas pesadas) de IgA.

El tratamiento de la EIPID de estadio precoz con antibióticos logra la remisión completa en el 30-70% de los casos (tetraciclina, ampicilina o metronidazol) y algunos pacientes consiguen una remisión duradera que puede prolongarse varios años, pero deberían monitorizarse estrechamente para detectar las recidivas. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no tratados de EIPID progresan a un linfoma linfoplasmocítico e inmunoblástico que invade la pared intestinal y los ganglios linfáticos mesentéricos, y que puede metastatizar a órganos distantes, con necesidad de un tratamiento agresivo con cirugía y/o quimioterapia.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

364.7 Síndrome de intestino corto

Yaron Avitzur y Raanan Shamir

El síndrome de intestino corto se debe a malformaciones congénitas o a una resección del intestino delgado (tabla 364.11). Su incidencia aumenta con el peso bajo al nacer y con una edad gestacional más precoz y se estima

Tabla 364.11 Causas del síndrome de intestino corto

CONGÉNITAS

Síndrome de intestino corto congénito
Atresia intestinal
Gastrosquisis

RESECCIÓN INTESTINAL

Enterocolitis necrotizante
Vólvulo con o sin malrotación
Enfermedad de Hirschsprung de segmento largo
Peritonitis meconial
Enfermedad de Crohn
Traumatismo

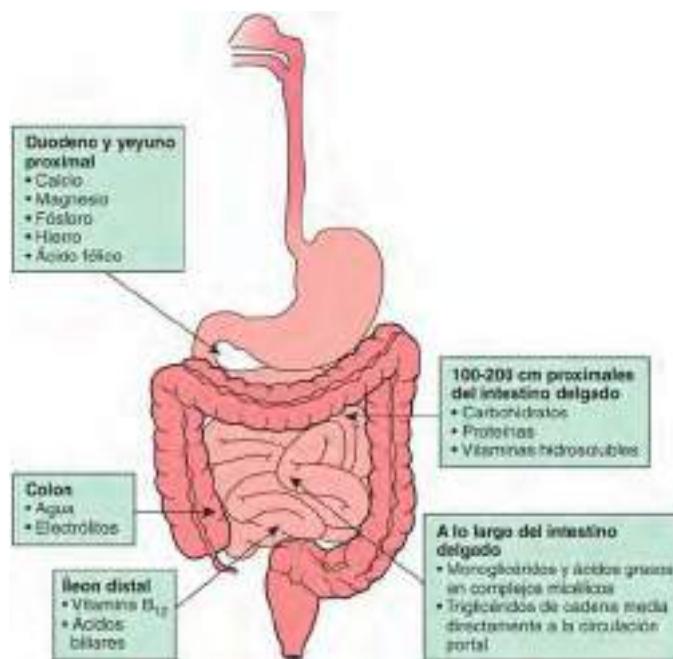


Fig. 364.10 La absorción de nutrientes en el intestino delgado varía según la región.

en 7/1.000 nacidos vivos en los lactantes estadounidenses con un peso al nacer menor de 1.500 g. La pérdida de >50% del intestino delgado, con o sin una porción del intestino grueso, puede dar lugar a síntomas de trastorno de malabsorción generalizada o a una deficiencia de nutrientes específicos, dependiendo de la región intestinal extirpada. Al nacimiento, la longitud del intestino delgado es de 200-250 cm; en la etapa adulta crece hasta 300-800 cm. La resección intestinal en un lactante tiene mejor pronóstico que en un adulto, debido al potencial de crecimiento intestinal y de adaptación. Un lactante con tan solo 15 cm de intestino con válvula ileocecal, o 20 cm sin dicha válvula, puede sobrevivir y serle retirada a la larga la nutrición parenteral.

Además de la longitud del intestino, también es importante la localización anatómica de la resección. Los 100-200 cm proximales del yeyuno son el principal sitio para la absorción de carbohidratos, proteínas, hierro y vitaminas hidrosolubles, mientras que la absorción de lípidos se produce en una mayor longitud del intestino delgado. Dependiendo de la región intestinal extirpada, puede producirse una malabsorción de nutrientes específicos. La vitamina B₁₂ y las sales biliares solo se absorben en el ileon distal (fig. 364.10). Las resecciones yeyunales suelen tolerarse mejor que la resección ileal, porque el ileon, a diferencia del yeyuno, puede adaptarse para absorber nutrientes y líquidos. La absorción neta de sodio y agua es relativamente mucho mayor en el ileon. La resección ileal tiene un profundo efecto sobre la absorción de líquidos y electrolitos debido a la malabsorción de sodio y de agua por el ileon restante; la malabsorción ileal de las sales biliares estimula la secreción por el colon de líquido y de electrolitos. La presencia del colon en continuidad se tolera mejor y mejora la absorción y la autonomía enteral.

TRATAMIENTO

Después de la resección intestinal, el tratamiento del síndrome de intestino corto se centra inicialmente en la reposición de las pérdidas masivas de líquidos y electrolitos, mientras el intestino se adapta inicialmente para absorber estas pérdidas. Se suelen añadir inhibidores de la bomba de protones para reducir las secreciones gástricas y mejorar el balance de líquidos. Con frecuencia se proporciona soporte nutricional con nutrición parenteral. Debe insertarse un catéter venoso central para proporcionar el soporte de la nutrición parenteral y de líquidos. Se debe determinar la eliminación fecal por la ostomía y reemplazar adecuadamente las pérdidas de líquidos y de electrolitos. Es de utilidad la determinación del Na^+ urinario para valorar los depósitos de Na^+ en el organismo y evitar la hiponatremia. El mantenimiento de un Na^+ urinario mayor de 20 mmol/l asegura que la ingesta de Na^+ sea adecuada. La introducción precoz de una cantidad incluso pequeña de alimentación enteral por vía oral o por sonda es esencial y mejora la adaptación intestinal.

Después de las primeras semanas posresección, las pérdidas de líquidos y de electrolitos se estabilizan y el tratamiento pasa a centrarse en la rehabilitación intestinal con el aumento gradual del volumen de la alimentación enteral. Debe iniciarse una alimentación enteral continua o en bolo con pequeños volúmenes mediante proteínas parcial o ampliamente hidrolizadas y una fórmula enriquecida con triglicéridos de cadena media si el colon está en continuidad. La leche materna es preferible respecto a la fórmula y su uso debe fomentarse, pues estimula las hormonas intestinales y favorece el crecimiento de la mucosa. La alimentación enteral aumenta también el flujo pancreatobiliar y reduce la hepatotoxicidad inducida por la nutrición parenteral. Se debe dar al lactante una pequeña cantidad de fórmula o leche de la madre por boca tan pronto como sea posible para mantener el interés en la alimentación oral y minimizar o evitar el desarrollo de aversión oral. A medida que se produce la adaptación intestinal, aumenta la alimentación enteral y disminuye la suplementación parenteral. La mucosa intestinal prolifera y el intestino se alarga con el crecimiento.

Alrededor del 60% de los pacientes con síndrome de intestino corto consigue **autonomía enteral** en los 5 años posteriores a la resección intestinal y la mayoría la consigue en los primeros 2-3 años tras la resección. Además de la longitud intestinal, la presencia de la válvula ileocecal, un diagnóstico de enterocolitis necrotizante y los cuidados por un programa de rehabilitación intestinal aumentan la probabilidad de lograr la autonomía enteral.

Los pacientes pueden necesitar varias intervenciones quirúrgicas por problemas de obstrucción o para realizar procedimientos de alargamiento intestinal (alargamiento longitudinal, enteroplastias transversales seriadas, o ambas) con el fin de optimizar la capacidad absorbiva intestinal. El procedimiento de alargamiento intestinal está indicado en pacientes con intestino dilatado que no logran progresar hacia la autonomía enteral o en los que presentan un sobrecrecimiento bacteriano refractario.

Las deficiencias específicas de micronutrientes y vitaminas son frecuentes y empeoran con el tiempo. Se requiere el tratamiento de las deficiencias específicas de micronutrientes y vitaminas, así como el de los problemas transitorios (como la malabsorción mucosa postinfecciosa). Las infecciones gastrointestinales o el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado pueden causar contratiempos en la progresión hasta la alimentación enteral total en pacientes con función absorbiva marginal. Un aumento acusado de la producción de heces o datos de malabsorción de carbohidratos (pH de las heces <5,5 y presencia de sustancias reductoras) contraíndica nuevos aumentos de las alimentaciones enterales. El avance de la alimentación enteral continua o en bolo se prosigue a un ritmo lento hasta que todos los nutrientes sean aportados por vía enteral.

En los pacientes con gran producción de heces, puede ser beneficioso añadir fibra soluble y antidiarreicos, como loperamida y anticolinérgicos, aunque estos fármacos pueden causar un mayor riesgo de sobrecrecimiento bacteriano. La colestiramina puede ser beneficiosa en los pacientes con resección del ileo distal, pero su posible depleción de la reserva de AB puede aumentar la esteatorrea. El sobrecrecimiento bacteriano es común en los lactantes con intestino corto, lo que puede retrasar la progresión de las alimentaciones enterales. El tratamiento empírico con metronidazol o con otros antibióticos (nitazoxanida, rifaximina) suele ser útil. Las dietas ricas en lípidos y sin azúcares simples pueden ser útiles para reducir el sobrecrecimiento bacteriano, así como para mejorar la adaptación.

COMPLICACIONES

Las complicaciones a largo plazo del síndrome de intestino corto incluyen las de la nutrición parenteral: infección del catéter central, trombosis, enfermedad hepática asociada a insuficiencia intestinal (EHAII) y colelitiasis. Es fundamental un cuidado apropiado de la vía central para prevenir la infección y la trombosis relacionada con el catéter. La sepsis es una de las principales causas de mortalidad, puede acontecer en cualquier momento una vez ins-

taurado el tratamiento (meses o años más tarde) y suele ser bacteriana (por un solo microorganismo con más frecuencia que polimicrobiana), aunque en el 20-25% de los episodios sépticos puede observarse una infección fungica. El uso de un sellado con etanol o con taurolidina puede reducir la incidencia de infecciones del catéter central y prevenir las infecciones.

Algunos pacientes requieren soporte de nutrición parenteral a largo plazo, y la carencia de una vía central es potencialmente mortal; se debe evitar una retirada inapropiada o cambios frecuentes de las vías centrales en el período neonatal. La EHAII puede dar lugar a colestasis, cirrosis e insuficiencia hepática y es un motivo frecuente de mortalidad o de necesidad de trasplante. La incidencia y la gravedad de la EHAII se han reducido de forma significativa en la última década, debido probablemente al uso reducido de emulsiones lipídicas basadas en la soja y al efecto positivo de las emulsiones lipídicas basadas en omega-3 sobre la colestasis. Otra complicación de la resección del ileo terminal es la deficiencia de vitamina B_{12} , que puede no manifestarse hasta 1-2 años después de retirada la nutrición parenteral. Es fundamental la monitorización a largo plazo en busca de deficiencias de vitamina B_{12} , folato, hierro, vitaminas liposolubles y oligoelementos minerales como zinc y cobre. Pueden producirse cálculos renales como consecuencia de hiperoxaluria secundaria a esteatorrea (el calcio se une al exceso de grasa y no al oxalato, de modo que se absorbe más oxalato y se excreta por la orina). La trombosis venosa y la deficiencia vitamínica se han asociado con hiperhomocisteinemia en el síndrome de intestino corto. Puede producirse pocas veces una diarrea sanguinolenta secundaria a colitis leve parcheada durante la progresión de las alimentaciones enterales. Se desconoce la patogenia de esta *colitis por alimentaciones*, pero suele ser benigna y puede mejorar con una dieta hipoalergénica o mediante el tratamiento con mesalamina.

En algunos niños con complicaciones potencialmente mortales de la nutrición parenteral (sobre todo, insuficiencia hepática progresiva y pérdida del acceso vascular), el trasplante de intestino delgado y hepático es el tratamiento de elección (v. cap. 365).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

364.8 Malnutrición crónica

Yaron Avitzur y Raanan Shamir

La malnutrición primaria es muy frecuente en los países en vías de desarrollo y se relaciona directamente con una mayor carga de enfermedades y mortalidad. En los países desarrollados, la etiología, la evolución clínica y los resultados son diferentes. La American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) ha definido la malnutrición en los países desarrollados como un desequilibrio entre los requerimientos y la ingesta de nutrientes que provoca déficits acumulativos de energía, proteínas o micronutrientes que pueden tener una influencia negativa en el crecimiento, el desarrollo y otros resultados relevantes. La malnutrición puede clasificarse como *relacionada con enfermedades* (causada por enfermedades/traumatismos) o *no relacionada con enfermedades* (causada por factores ambientales/conductuales). Puede subdividirse aún más en malnutrición *aguda* (<3 meses; pérdida de peso sin retraso del crecimiento estatural) o malnutrición *crónica* (>3 meses; pérdida de peso y retraso del crecimiento estatural) que puede diferir en cuanto a su etiología, patrones de crecimiento y resultado. La malnutrición crónica se produce sobre todo por una disminución de la ingesta alimentaria, síndromes malabsorptivos y aumento de las necesidades nutricionales en niños con enfermedades crónicas. La malnutrición se diagnostica en el 11-50% de los niños hospitalizados y en artículos europeos se sugiere una prevalencia cercana al 20% en los niños con enfermedades crónicas. El abandono infantil y una preparación inadecuada de la fórmula pueden causar una malnutrición grave. La malnutrición puede identificarse evaluando la ingesta dietética, mediante la historia clínica (anorexia, vómitos, disfagia, cambios del estado de ánimo y conductuales, dolor abdominal, diarrea), con mediciones antropométricas (p. ej., reducción del peso para la edad y del peso para la talla, IMC < 5.º percentil, circunferencia del tercio medio del brazo < -1 puntuación z), por signos clínicos de deficiencias de nutrientes (lengua atrófica en la anemia ferropénica o alopecia en la deficiencia de zinc) y por pruebas de laboratorio que evalúan las deficiencias de vitaminas y micronutrientes. En los adultos se usan instrumentos de cribado para malnutrición con el fin de proporcionar una vía de diagnóstico rápida y simple para los pacientes con riesgo de malnutrición. Se han desarrollado algunas de estas herramientas de cribado para la población pediátrica con el fin de evaluar a los niños en situación de riesgo, pero su uso en la práctica clínica aún es cuestionable.

Los niños malnutridos presentan alteraciones de la inmunidad, enteropatía crónica, mala cicatrización de las heridas, debilidad muscular y reducción del impulso psicológico. La malnutrición tiene consecuencias a corto plazo (mayor discapacidad, morbilidad y mortalidad) y a largo plazo (talla adulta final, déficits del desarrollo, productividad económica). La infranutrición en niños hospitalizados se relaciona con más complicaciones infecciosas, retraso de la recuperación, aumento de la duración de la hospitalización y de los costes, mayor tasa de rehospitalización y mayor mortalidad.

La *rehabilitación nutricional en niños malnutridos* se describe en el capítulo 58.

La malnutrición crónica complicada con deshidratación por diarrea es un fenómeno frecuente. La diarrea infecciosa es habitual en los países tropicales y subtropicales, en el contexto de unas prácticas higiénicas y una calidad del agua deficitarias, en huéspedes inmunodeprimidos (VIH, inmunodeficiencia congénita) y cuando la alteración de la respuesta inmunitaria se debe a la propia malnutrición crónica. En niños con enfermedades crónicas, la diarrea puede estar relacionada con la enfermedad subyacente y debería llegarse al diagnóstico. Algunos ejemplos son la falta de cumplimiento de una dieta sin gluten en la EC, la falta de cumplimiento de un tratamiento con enzimas pancreáticas en la fibrosis quística y la hepatopatía colestásica con malabsorción de grasas. La malnutrición por sí misma puede causar una insuficiencia pancreática exocrina que, a su vez, empeora la malabsorción y la diarrea.

En los lactantes y niños con malnutrición grave, muchos de los signos que suelen utilizarse para evaluar el estado de hidratación o de shock no son fiables. La malnutrición grave podría acompañarse de sepsis, por lo que los niños con shock séptico tal vez no tengan diarrea, sed ni ojos hundidos, pero pueden estar hipotérmicos, hipoglucémicos o febriles. La reserva cardíaca está disminuida y la insuficiencia cardiaca es una complicación frecuente.

A pesar de los signos clínicos de deshidratación, la osmolaridad urinaria puede ser baja en los niños con malnutrición crónica. La capacidad de acidificación renal también está disminuida en los pacientes malnutridos.

El tratamiento de la diarrea en los niños con malnutrición crónica se basa en 3 principios: rehidratación oral para corregir la deshidratación, reanudación rápida de las tomas evitando los períodos de dieta absoluta y tratamiento de la etiología de la diarrea.

Cuando se trate la deshidratación, hay que recordar que en los lactantes deshidratados y malnutridos parece haber una sobreexpansión del espacio extracelular, acompañada de una hiposmolalidad extracelular y presumiblemente intracelular. Por tanto, las soluciones de rehidratación oral con una osmolaridad reducida o hipotónicas están indicadas en este contexto. Cuando no se puede usar la rehidratación oral, la vía de elección es nasogástrica y se debería evitar el tratamiento intravenoso si es posible.

El tratamiento intravenoso inicial en la deshidratación intensa está diseñado para mejorar la circulación y expandir el volumen extracelular. En los pacientes con edema, la calidad del líquido y el ritmo de administración puede tener que readjustarse desde los niveles recomendados para evitar la sobrehidratación y el edema pulmonar. Se debería realizar una transfusión de sangre si el paciente está en estado de shock o si está muy anémico. Se deben administrar sales potásicas de forma precoz si la diuresis es buena. La mejoría clínica puede ser más rápida si se añade magnesio al tratamiento.

Los niños con malnutrición crónica presentan un riesgo de desarrollar un síndrome de realimentación (v. cap. 58). Por tanto, el aporte calórico inicial no debería superar la ingesta diaria previa y suele comenzar a un 50-75% del gasto energético estimado en reposo, con un incremento rápido a los objetivos calóricos una vez que no haya anomalías graves del sodio, el potasio, el fósforo, el calcio o el magnesio. La corrección de la malnutrición y la recuperación del crecimiento no forman parte del tratamiento primario de estos niños, pero se requiere un plan de rehabilitación nutricional.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

364.9 Deficiencias enzimáticas

Michael J. Lentze y Raanan Shamir

MALABSORCIÓN DE CARBOHIDRATOS

Los síntomas de la malabsorción de carbohidratos consisten en diarrea acuosa suelta, flatulencia, distensión abdominal y dolor. Algunos niños están asintomáticos a menos que el carbohidrato se consuma en grandes cantidades. Las disacaridasas se hallan presentes en la membrana del borde en cepillo del intestino delgado. La *deficiencia de disacaridasas* puede deberse a un defecto genético o ser secundaria a una lesión del epitelio del intestino delgado, como ocurre en la infección o en los trastornos inflamatorios.

El carbohidrato no absorbido entra en el intestino grueso y es fermentado por las bacterias intestinales, produciendo ácidos orgánicos y gases como metano e hidrógeno. Los gases pueden causar molestias y el carbohidrato no absorbido y los ácidos orgánicos provocan una diarrea osmótica caracterizada por un pH ácido y presencia de azúcares reductores o no reductores en las heces. El gas hidrógeno puede detectarse en el aliento como signo de la fermentación de carbohidratos no absorbidos (**prueba del aliento-H₂**).

DEFICIENCIA DE LACTASA

La deficiencia congénita de lactasa es infrecuente y se asocia con síntomas que se producen con la exposición a la lactosa de la leche. Se han descrito menos de 50 casos en todo el mundo. En pacientes con deficiencia de lactasa congénita, se han observado 5 mutaciones distintas en la región que codifica el gen *LCT*. En la mayoría de los pacientes (84%), se ha observado una homocigosis para una mutación de terminación 4170T-A (Y1390X; OMIM 223000), denominada Fin (mayor).

La *hipolactasia primaria de tipo adulto* está causada por una disminución fisiológica de la actividad lactasa, que se produce tras el destete en la mayoría de los mamíferos. La lactasa del borde en cepillo se expresa en bajos niveles durante la vida fetal; la actividad aumenta a finales de la vida fetal y alcanza un máximo desde el nacimiento a término hasta los 3 años; después, las concentraciones disminuyen gradualmente con la edad. Esta reducción de las concentraciones de lactasa varía entre los grupos étnicos, de modo que la deficiencia de lactasa se da en alrededor del 15% de los adultos de raza blanca, el 40% de los asiáticos adultos y el 85% de los afroamericanos adultos de Estados Unidos. La lactasa está codificada por un único gen (*LCT*) de unas 50 kb localizado en el cromosoma 2q21. Se ha observado que los polimorfismos C/T (-13910) del gen *MCM6* se relacionaban con la hipolactasia de tipo adulto en la mayoría de las poblaciones europeas. En 3 poblaciones africanas (tanzanos, keniatas y sudaneses), se han identificado 3 polimorfismos de nucleótido único (SNP), G/C (-14010), T/G(-13915) y C/G (-13907), con persistencia de la lactasa y tienen alelos derivados que aumentan de forma significativa la transcripción del promotor del gen de la lactasa *in vitro*.

La *intolerancia secundaria a la lactosa* se produce tras la lesión de la mucosa del intestino delgado (EC, gastroenteritis aguda grave) y suele ser transitoria, y mejora con la curación de la mucosa. La deficiencia de lactasa puede diagnosticarse por la prueba de H₂ en el aliento (2 g/kg hasta 25 g) o por determinación de la actividad de lactasa en la mucosa obtenida por biopsia del intestino delgado. No es obligado realizar una prueba diagnóstica, y con frecuencia basta con reducir o eliminar la lactosa de la dieta para mejorar los síntomas.

El tratamiento de la deficiencia de lactasa consiste en una alimentación sin leche. En los lactantes puede emplearse una fórmula sin lactosa (basada en leche de soja o de vaca). En los niños mayores, se puede consumir una leche baja en lactosa. La adición de lactasa a los productos de la dieta suele acortar los síntomas.

El yogur con cultivo vivo contiene bacterias que producen la enzima lactasa, por lo que la mayoría de los pacientes con deficiencia de lactasa lo toleran. Los quesos curados y el requesón contienen pequeñas cantidades de lactosa y por lo general se toleran bien.

MALABSORCIÓN DE FRUCTOSA

Los niños que consumen grandes cantidades de zumos ricos en fructosa, jarabe de maíz o fructosa natural en zumos de frutas pueden presentar diarrea, distensión abdominal y una ganancia de peso lenta. La restricción de la cantidad de zumo de la dieta mejora los síntomas y ayuda a evitar pruebas innecesarias. La prueba de H₂ en el aliento con fructosa puede ser útil para diagnosticar la malabsorción de fructosa. La razón de esta malabsorción es la menor abundancia del transportador GLUT-5 en la superficie de la membrana del borde en cepillo intestinal, que se produce en alrededor del 5% de la población.

DEFICIENCIA DE SACARASA-ISOMALTASA

La deficiencia de sacarasa-isomaltasa (SI) es un trastorno autosómico recesivo raro con una ausencia completa de sacarasa y una menor actividad digestiva de maltasa. El complejo SI está compuesto por 1.927 aminoácidos codificados por un ARNm de 364 pb. El locus génico en el cromosoma 3 tiene 30 exones que abarcan 106,6 kb. La mayoría de las mutaciones de la SI dan lugar a una carencia de síntesis de proteínas enzimáticas (mutación completa). También se identifican defectos en el procesamiento pos-traduccional.

Alrededor del 2% de los europeos y americanos son heterocigotos mutantes. La deficiencia de sacarasa es especialmente común en los nativos de Groenlandia (se calcula en un 5%), en los que se acompaña con frecuencia

de deficiencia de lactasa. Se ha observado que las variantes génicas de la SI tienen ciertas implicaciones en el SII, porque se producen con más frecuencia en pacientes con SII que en los controles.

Los síntomas de la deficiencia de SI suelen comenzar cuando el lactante queda expuesto a una alimentación con sacarosa o polímero de glucosa. Puede producirse con la ingesta de fórmula sin lactosa o con la introducción de alimentos en forma de puré, especialmente frutas y dulces. Se observa diarrea, dolor abdominal y un crecimiento deficiente. En ocasiones, los pacientes tienen síntomas al final de la infancia o incluso en la vida adulta, pero una anamnesis cuidadosa indica que los síntomas aparecieron antes. El diagnóstico de la malabsorción por deficiencia de sacarasa-isomaltasa requiere la hidrólisis ácida de las heces en busca de sustancias reductoras, porque la sacarosa es un azúcar no reductor. Otro modo de lograr el diagnóstico es la prueba del hidrógeno en el aliento, un análisis enzimático directo de la biopsia del intestino delgado, o análisis genéticos.

El pilar principal del tratamiento es la restricción de por vida en la alimentación de alimentos que contengan sacarosa, aunque los síntomas pueden disminuir con la edad. La reposición enzimática con una enzima de levadura purificada, la sacarosidasa, es un complemento muy eficaz a la restricción dietética.

MALABSORCIÓN DE GLUCOSA-GALACTOSA

Hay más de 30 mutaciones diferentes del gen del cotransportador de sodio/glucosa (*SLC1*). Estas mutaciones causan un raro trastorno autosómico recesivo del sistema de cotransporte intestinal de glucosa y galactosa/ Na^+ que causa una diarrea osmótica. Dado que la mayoría de los azúcares de la alimentación son polisacáridos o disacáridos con residuos de glucosa o galactosa, la diarrea se produce tras la ingestión de glucosa, leche materna o fórmulas convencionales que contengan lactosa. La deshidratación y la acidosis pueden ser graves y causar la muerte.

Las heces son ácidas y contienen azúcar. Los pacientes con el defecto tienen una absorción de fructosa normal y la función y estructura del intestino delgado son normales en todos los demás aspectos. Una glucosuria intermitente o permanente después de ayunar o después de la carga de glucosa es un hallazgo frecuente debido al defecto del transporte también presente en el riñón. El hallazgo de sustancias reductoras positivas en heces acuosas y una ligera glucosuria a pesar de unas bajas concentraciones de glucosa en sangre son muy sugestivos de malabsorción de glucosa-galactosa. La malabsorción de glucosa y galactosa se identifica fácilmente con la prueba del hidrógeno en el aliento. Es inocuo efectuar la primera prueba con una dosis de 0,5 g/kg de glucosa; en caso necesario, puede efectuarse una segunda prueba utilizando 2 g/kg. El H_2 en el aliento espirado se eleva más de 20 ppm. La biopsia del intestino delgado es de utilidad para documentar una arquitectura vellosa y actividades disacaridasa normales. La identificación de mutaciones de *SLC1* posibilita el cribado prenatal en familias con riesgo de tener la enfermedad.

El tratamiento consta de una rigurosa restricción de glucosa y galactosa. La fructosa, el único carbohidrato que puede administrarse de modo inocuo, debe añadirse a una fórmula exenta de carbohidratos a una concentración del 6-8%. La diarrea cesa de inmediato cuando se administra dicha fórmula a los lactantes. Aunque el defecto es permanente, más adelante en la vida del paciente se pueden tolerar unas cantidades limitadas de glucosa, como almidones o sacarosa.

INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

Los trastornos de insuficiencia pancreática exocrina se comentan en el capítulo 376. La fibrosis quística es el trastorno congénito más común asociado con insuficiencia pancreática exocrina. Aunque es infrecuente, la siguiente causa más habitual de insuficiencia pancreática en niños es el síndrome de Shwachman-Diamond. Otros trastornos raros que causan insuficiencia pancreática exocrina son el síndrome de Johanson-Blizzard (esteatorrea intensa, aplasia de las alas de la nariz, hipoacusia, hipotiroidismo, defectos del cuero cabelludo), síndrome de la médula ósea de Pearson (anemia sideroblástica, neutropenia de grado variable, trombocitopenia) y la deficiencia enzimática pancreática aislada (lipasa, colipasa, tripsinógeno, amilasa, lipasa-colipasa). La deficiencia de enterocinasa, una enzima clave que se sintetiza en la porción proximal del intestino delgado y que es responsable de la activación del tripsinógeno a tripsina, se manifiesta desde el punto de vista clínico como insuficiencia pancreática exocrina.

El síndrome de poliendoocrinopatía autoinmune de tipo 1 es un trastorno autosómico recesivo raro, causado por una mutación del gen regulador autoinmunitario (*AIRE*). La candidiasis mucocutánea crónica se asocia con insuficiencia de las glándulas paratiroides, la corteza suprarrenal, las células β pancreáticas, las góndolas, las células parietales gástricas y la glándula tiroides. La insuficiencia pancreática y la esteatorrea se han asociado con esta afección.

DEFICIENCIA DE ENTEROCINASA (ENTEROPEPTIDASA)

La enterocinasa (enteropeptidasa) es una enzima del borde en cepillo del intestino delgado. Es responsable de la activación del tripsinógeno a tripsina. La deficiencia de esta enzima provoca diarrea grave, malabsorción, fallo de medro y edema hipoproteinémico tras el nacimiento.

El diagnóstico puede realizarse mediante la medición de la concentración enzimática en el tejido intestinal o con análisis genéticos, pues la deficiencia de enterocinasa está causada por una mutación del gen de la serinoproteasa-7 (*PRSS7*) en el cromosoma 21q21. El tratamiento de este trastorno autosómico recesivo infrecuente consiste en la reposición con enzimas pancreáticas y la administración de una fórmula hidrolizada proteica con adición de aceite con TCM en la lactancia.

DEFICIENCIA DE TREHALASA

La trehalasa es un disacárido que está presente sobre todo en las setas y se ha aprobado como aditivo en los alimentos desecados. Se hidroliza por la trehalasa intestinal en dos moléculas de glucosa. La deficiencia de trehalasa se ha descrito en el 8% de los habitantes de Groenlandia y solo se han descrito tres casos de esta deficiencia en otros lugares. En la EC no tratada, la actividad de trehalasa está reducida al igual que la de otras disacaridas y se recupera tras la introducción de una dieta sin gluten.

DEFICIENCIA DE TRIPSINÓGENO

La deficiencia de tripsinógeno es un síndrome infrecuente cuya sintomatología es similar a la de la deficiencia de enterocinasa. La enterocinasa cataliza la conversión de tripsinógeno en tripsina que, a su vez, activa las diversas proenzimas pancreáticas como la quimotripsina, la procarboxipeptidasa y la proelastasa para producir sus formas activas. La deficiencia de tripsinógeno produce diarrea grave, malabsorción, fallo de medro y edema hipoproteinémico poco después de nacer.

El gen del tripsinógeno está codificado en el cromosoma 7q35. El tratamiento es el mismo que el de la deficiencia de enterocinasa, con enzimas pancreáticas y fórmula a base de hidrolizado de proteínas, más adición de aceite de TCM en la lactancia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

364.10 Trastornos hepáticos y biliares causantes de malabsorción

Anil Dhawan y Raanan Shamir

La absorción de lípidos y vitaminas liposolubles depende en gran medida de un flujo biliar adecuado que aporte AB al intestino delgado para ayudar a la formación de micelas mixtas de gotitas lipídicas. La mayoría de los trastornos hepáticos y biliares provoca una alteración del flujo biliar, lo que contribuye a la malabsorción de los ácidos grasos de cadena larga y de las vitaminas A, D, E y K. Los trastornos hepáticos que se asocian a una malabsorción significativa y fallo de medro se deben sobre todo a estas categorías:

Síndromes de CIFT y defectos de la síntesis de AB. La CIFT de tipo 1 también se asocia a diarrea crónica secundaria a un defecto en el transporte de la bilis en el intestino. No es inusual que estos niños presenten carencias sintomáticas de vitaminas liposolubles y que presenten fracturas patológicas y neuropatía periférica.

Niños con trastornos de almacenamiento (p. ej., **enfermedad de Wolman**) también presentan un fallo de medro intenso y múltiples carencias vitamínicas.

Los niños con trastornos biliares, como atresia biliar tras una cirugía de portoenterostomía (portoenterostomía de Kasai), fibrosis quística, colangitis esclerosante neonatal, síndrome de Alagille y colangitis esclerosante, constituyen otro grupo importante de trastornos con reducción del flujo biliar en los que la malabsorción podría ser un problema importante.

Una enfermedad hepática crónica de cualquier etiología también podría causar malabsorción lipídica por los mecanismos descritos previamente. Además, la hipertensión portal grave puede causar una enteropatía hipertensiva portal, que provoca un defecto de absorción de nutrientes.

Una hepatopatía descompensada causa anorexia y aumenta el gasto de energía, lo que amplía la discordancia entre la ingesta calórica y la absorción neta, cuya consecuencia es una malnutrición grave. Es esencial instaurar un tratamiento nutricional adecuado para mejorar el pronóstico con o sin

trasplante hepático. Esto suele lograrse utilizando una fórmula láctea rica en triglicéridos de cadena media, suplementos vitamínicos y alimentación enteral continua o en bolo cuando la ingesta oral sea escasa.

La **deficiencia de vitamina D** suele observarse en las pruebas bioquímicas y los niños pueden presentar fracturas patológicas. La administración simultánea de vitamina D con el preparado hidrosoluble de vitamina E (d- α -tocoferol polietilenglicol 1.000 succinato [TPGS]) aumenta también la absorción de la vitamina D. En lactantes de corta edad con **colestasis**, se administra vitamina D₃ oral en dosis de 1.000 UI/kg/24 h. Después de 1 mes, si la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D es baja, se recomienda la administración intramuscular de 10.000 unidades/kg o un máximo de 60.000. En los niños con colestasis grave, se sugiere monitorizar la concentración sanguínea de 25-hidroxivi vitamina D cada 3-6 meses.

La **deficiencia de vitamina E** en pacientes con colestasis crónica no suele ser sintomática, pero puede manifestarse como un síndrome neurológico progresivo, con neuropatía periférica (que se presenta como pérdida de los reflejos tendinosos profundos y oftalmoplejia), ataxia cerebelosa y disfunción de la columna posterior. Al principio del trastorno, los hallazgos se pueden revertir en parte con tratamiento, mientras que más tarde los signos pueden ser irreversibles. En ocasiones, la identificación de la deficiencia de vitamina E es difícil porque los niveles lipídicos sanguíneos elevados de la colestasis pueden dar lugar a un aumento falso de la concentración sérica de vitamina E. Por tanto, se debe determinar el cociente de vitamina E sérica respecto de los lípidos séricos totales; el nivel normal en pacientes <12 años es >0,6 y en >12 años es >0,8. La enfermedad neurológica puede evitarse con el uso de una preparación de vitamina E oral hidrosoluble (TPGS, Liqui-E) en dosis de 25-50 UI/día en recién nacidos y 15-25 UI/día en niños.

La **deficiencia de vitamina K** puede producirse como consecuencia de colestasis y de una mala absorción de las grasas. En los niños con hepatopatía, es fundamental diferenciar entre la coagulopatía relacionada con la deficiencia de vitamina K y una secundaria a la insuficiencia sintética del hígado. La administración intravenosa de una dosis única de vitamina K no corrige la prolongación del tiempo de protrombina en la insuficiencia hepática, pero el estado de deficiencia responde en unas pocas horas. Una fácil producción de equimosis puede ser el primer signo. En la colestasis neonatal, la coagulopatía debida a deficiencia de vitamina K puede presentarse con hemorragias intracraneales y consecuencias devastadoras; por tanto, se debe efectuar una determinación rutinaria del tiempo de protrombina para monitorizar la deficiencia en niños con colestasis. Todos los niños con colestasis deben recibir suplementación frecuente con vitamina K.

La **deficiencia de vitamina A** es infrecuente y se asocia con ceguera nocturna, xeroftalmia y aumento de la mortalidad cuando los pacientes contraen el sarampión. Se deben monitorizar las concentraciones séricas de vitamina A y considerar una suplementación adecuada; hay que tener cuidado, pues las concentraciones elevadas de vitamina A pueden causar lesión hepática.

364.11 Defectos congénitos raros causantes de malabsorción

Corina Hartman y Raanan Shamir

Los trastornos congénitos (primarios) de malabsorción se deben a múltiples tipos de defectos, como defectos estructurales o funcionales de los enterocitos o a trastornos que afectan a otras líneas celulares del tracto gastrointestinal, como las células enteroendocrinas o inmunitarias (v. caps. 364.3 y 367). Las proteínas integrales de la membrana, que cumplen una función de transporte como receptor o como canal a través de la membrana apical o basolateral de los enterocitos para diversos nutrientes, son otra clase de trastornos asociados con trastornos primarios de malabsorción. El estudio histológico del intestino delgado y grueso suele ser normal. La mayoría de estos trastornos se heredan con un patrón autosómico recesivo. La mayoría son infrecuentes y el paciente presenta una heterogeneidad fenotípica amplia debido a genes modificadores y a factores nutricionales y secundarios de otro tipo.

TRASTORNOS DE LA ABSORCIÓN DE CARBOHIDRATOS

Se describen en el capítulo 364.9.

Los pacientes con **síndrome de Fanconi-Bickel (SFB)** presentan nefropatía tubular, raquitismo, hepatomegalia, acumulación de glucógeno en

el hígado, el riñón y el intestino delgado, fallo de medro, hipoglucemia en ayunas e hiperglucemia posprandial. El trastorno se debe a mutaciones homocigotas de GLUT2 (*SLC2A2*), el transportador de monosacáridos en la membrana basolateral de los enterocitos, los hepatocitos, los túbulos renales, las células de los islotes pancreáticos y las neuronas cerebrales. Los pacientes presentan hiperglucemia posprandial secundaria a una secreción baja de insulina (alteración de los mecanismos de detección de la glucosa en las células beta) e hipoglucemia en ayunas debido a una alteración del transporte de la glucosa fuera del hígado. El aumento de la concentración intracelular inhibe la degradación del glucógeno, lo que provoca acumulación de este y hepatomegalia. De forma similar, la alteración del transporte de monosacáridos fuera de los enterocitos puede causar una supuesta acumulación de glucógeno y, como consecuencia, la diarrea y la malabsorción que se observan en algunos pacientes. El tratamiento consiste en la sustitución de las pérdidas de electrolítos y de vitamina D y el aporte de almidón de maíz no cocinado para evitar la hipoglucemias. Los pacientes que debutan en el período neonatal requieren tomar comidas pequeñas frecuentes y leche sin galactosa.

TRASTORNOS DE LA ABSORCIÓN DE AMINOÁCIDOS Y PÉPTIDOS

La digestión y la absorción de proteínas en el intestino se realizan por una combinación de proteasas, peptidasas y transportadores de péptidos y de aminoácidos. Los transportadores de aminoácidos son esenciales para la absorción de los aminoácidos a partir de los nutrientes, median la transferencia entre órganos e intercelular de aminoácidos, así como el transporte de aminoácidos entre compartimentos celulares. Debido a sus orígenes ontogénicos, los enterocitos y los túbulos renales comparten transportadores similares de aminoácidos. Su mayor actividad de transportadores intestinales se observa en el yeyuno. Los transportadores que provocan la enfermedad de Hartnup, cistinuria, iminoglicinuria y aminoaciduria dicarboxílica se localizan en la membrana apical, mientras que los que causan intolerancia proteica lisinúrica (IPL) y el síndrome del pañal azul están anclados en la membrana basolateral del epitelio intestinal.

Los aminoácidos dibásicos, como la cistina, la ornitina, la lisina y la arginina se captan por el transportador SLC3A1/SLC7A9 independiente de Na, que es defectivo en la cistinuria. La cistinuria es la aminoaciduria hereditaria primaria más frecuente. Este trastorno no se asocia con ninguna consecuencia digestiva ni nutricional debido a la compensación por un transportador alternativo. Sin embargo, la hipersecreción urinaria de cistina provoca cálculos recidivantes de cistina, que suponen hasta el 6-8% de todas las urolitiasis en niños. Una hidratación abundante, la alcalinización urinaria y los fármacos tiólicos quelantes de cistina pueden aumentar la solubilidad de este aminoácido. La cistinuria de tipo I (*SLC3A1*) se hereda como un rasgo autosómico recesivo, mientras que la transmisión del tipo no-I (*SLC7A9*) es autosómica dominante con penetrancia incompleta. La cistinuria de tipo I se ha descrito en asociación con el síndrome de delección 2p21 y el síndrome de hipotonía-cistinuria.

La **IPL** es el segundo trastorno más frecuente del transporte de aminoácidos (v. cap. 103.14). Se debe al transportador y⁺LAT-1 (*SLC7A7*) de la membrana basolateral del epitelio intestinal y renal, así como a la imposibilidad de llevar aminoácidos catiónicos dibásicos citosólicos al espacio paracelular. Este defecto no se compensa por el transportador SLC3A1/SLC7A9 de la membrana apical. Los síntomas de IPL, que aparecen después del destete, consisten en diarrea, fallo de medro, hepatosplenomegalia, nefritis, insuficiencia respiratoria, proteinosis alveolar, fibrosis pulmonar y osteoporosis. También se han descrito anomalías de la médula ósea en un subgrupo de pacientes con IPL. El trastorno se caracteriza por concentraciones plasmáticas bajas de aminoácidos dibásicos (a diferencia de unos niveles elevados de citrulina, glutamina y alanina) y por una excreción masiva de lisina (así como de ácido orótico, ornitina y arginina de forma moderadamente excesiva) en la orina. Suele producirse hiperamonemia y coma después de episodios de vómitos, tras el ayuno, o después de la administración de grandes cantidades de proteínas (o de una carga de alanina), debido posiblemente a una deficiencia de ornitina mitocondrial. Algunos pacientes muestran un retraso moderado. Las manifestaciones cutáneas pueden consistir en alopecia, dermatitis perianal y pelo ralo. Algunos pacientes evitan los alimentos que contienen proteínas. La disfunción inmunitaria potencialmente atribuible a la hiperproducción de óxido nítrico secundaria a la acumulación intracelular de arginina podría ser la vía fisiopatológica que explica muchas complicaciones de la IPL, como la linfohistiocitosis hemofagocítica, varios trastornos autoinmunes y una inmunodeficiencia caracterizada de forma incompleta. El tratamiento consta de una restricción de las proteínas en la dieta (<1,5 g/kg/día), citrulina por vía oral (100 mg/kg/día), que se absorbe bien desde el intestino, y suplementación de carnitina.

La **enfermedad de Hartnup** se caracteriza por la malabsorción de todos los aminoácidos neutros (salvo la prolina), incluido el aminoácido esencial triptófano. Se caracteriza por aminoaciduria, exantema fotosensible similar a la pelagra, cefaleas, ataxia cerebelosa, retraso del desarrollo intelectual y diarrea. El espectro clínico oscila desde pacientes asintomáticos hasta otros con una afectación grave y neurodegeneración progresiva que culmina en el fallecimiento en la adolescencia. La proteína SLC6A19, que es el principal transportador luminal de aminoácidos neutros dependiente de sodio del intestino delgado y los túbulos renales, se ha identificado como la proteína defectuosa. Su asociación con la colectrina y la enzima conversiva de angiotensina (ECA) II es probable que esté implicada en la heterogeneidad fenotípica de la enfermedad de Hartnup. El triptófano es un precursor de la biosíntesis de NAD(P)H; por tanto, el trastorno puede tratarse con nicotinamida además de una dieta de 4 g de proteinas/kg. También se ha descrito el uso de ésteres liposolubles de aminoácidos y de etilester de triptófano.

Los defectos del transportador basolateral específico del triptófano (SLC16A10) causan el **síndrome del pañal azul** (indicación, síndrome de Drummond). Las bacterias intestinales convierten el triptófano no absorbido en indicán, que es responsable de la coloración azulada de la orina después de su hidrólisis y oxidación. Los síntomas consisten en trastornos digestivos, como vómitos, estreñimiento, disminución del apetito, fallo de medro, hipercalcemia, nefrocálculos, fiebre, irritabilidad y anomalías oculares.

El defecto subyacente de la **iminoglicinuria** es la malabsorción de prolina, hidroxiprolina y glicina debido a un defecto del transportador H⁺/aminoácido SLC36A2, con una posible participación de genes modificadores, uno de los cuales (SLC6A20) está presente en el epitelio intestinal. Este trastorno suele ser benigno, pero se han descrito casos esporádicos con encefalopatía, retraso mental, hipoacusia, ceguera, nefrolitiasis, hipertensión y atrofia girada.

El transportador de glutamato neuronal EAAT3 (SLC1A1) está afectado en la **aminoaciduria dicarboxílica**. Este transportador está presente en el intestino delgado, el riñón y el cerebro, y transporta los ácidos aniónicos L-glutamato, L- y D-aspartato y L-cisteína. Se han publicado casos aislados que indican que este trastorno podría asociarse con hiperprolinemia y síntomas neurológicos como el síndrome POLIP (polineuropatía, oftalmoplejia, leucoencefalopatía, seudoobstrucción intestinal).

TRASTORNOS DEL TRANSPORTE DE LÍPIDOS

Se describen en los capítulos 104.3 y 364.3.

TRASTORNOS DE LA ABSORCIÓN DE VITAMINAS

Se han descrito transportadores y receptores del epitelio intestinal para las vitaminas hidrosolubles, pero no para las liposolubles. Estas últimas se absorben sobre todo por los enterocitos por difusión pasiva tras la emulsificación de las grasas por las sales biliares. Las proteínas de transferencia (proteína de unión al retinol, proteína de transferencia de RBP4 y α-tocoferol, TTP1) se han implicado en estados de deficiencia de vitaminas E (ataxia espinocebral) y A (signos oftalmológicos), respectivamente.

La **vitamina B₁₂ (cobalamina)** es sintetizada exclusivamente por microorganismos y se adquiere sobre todo a partir de la carne y la leche (v. cap. 481.2). Su absorción comienza con la eliminación de la cobalamina de la proteína ingerida por la acidez gástrica y su unión a la haptocorrina. En el duodeno, las proteasas pancreáticas hidrolizan el complejo cobalamina-haptocorrina, lo que permite la unión de la cobalamina al factor intrínseco (FI), que se origina en las células parietales. El receptor del complejo cobalamina-FI (Cbl-FI) se localiza en la membrana apical de los enterocitos ileales y constituye un heterodímero que consta de cubilina (CUBN) y la proteína *annionless* (AMN). Después que la captación endocítica en los endosomas, el Cbl-FI y su receptor se unen a la megalina y forman un complejo cobalamina-transcobalamina-2 (después de la escisión del FI) para proseguir la transcitosis. La vitamina B₁₂ sale del lisosoma mediante LMBD1 y ABCD4, y se libera al torrente sanguíneo sobre todo a través de un transportador basolateral, la proteína de multirresistencia a fármacos (MRP1). La vitamina B₁₂ circulante biológicamente disponible está unida a la transcobalamina (TC), una proteína no glucosilada que transporta el 10-30% de toda la vitamina B₁₂. Los complejos TC-vitamina B₁₂ entran en las células mediante dos miembros de la familia del gen del receptor de LDL, CD320 y Lrp2/megalina renal. Como cofactor de la metionina sintasa, la cobalamina convierte la homocisteína en metionina. La deficiencia de cobalamina puede deberse a una ingesta inadecuada de la vitamina (p. ej., lactancia

materna de madres veganas), aclorhidria primaria o secundaria (gastroenteritis autoinmunitaria, insuficiencia pancreática exocrina, sobrecrecimiento bacteriano) (v. cap. 364.4), enfermedad ileal (enfermedad de Crohn, cap. 362.2), resección ileal (o gástrica), infecciones (*Diphyllobothrium latum*) y enfermedad de Whipple (v. cap. 367).

Los signos clínicos de la malabsorción de cobalamina congénita, que suelen aparecer en niños desde unos meses hasta más de 10 años de edad, consisten en pancitopenia (con **anemia megaloblástica**), fatiga, fallo de medro y síntomas neurológicos (con retraso del desarrollo). Puede haber infecciones recidivantes y equimosis. Las pruebas de laboratorio muestran una concentración baja de cobalamina sérica, hiperhomocisteinemia, acidemia metilmalónica y proteinuria leve. La prueba de Schilling es útil para diferenciar entre la falta de FI y la malabsorción de cobalamina. Hay varios trastornos autosómicos recesivos raros de deficiencia congénita de cobalamina que afectan a su absorción y transporte (además de otros 7 defectos hereditarios del metabolismo de la cobalamina). Se trata de las mutaciones del gen del FI gástrico (GIF) con ausencia de FI (pero con secreción ácida normal y ausencia de autoanticuerpos contra el FI o las células parietales), mutaciones de los genes AMN y CUBN que codifican subunidades del receptor Cbl-FI en el ileon (**síndrome de Iimerslund-Grasbeck**), y las mutaciones del ADNC de la TC 2. Recientemente, se han identificado dos nuevos defectos congénitos en los genes que codifican los transportadores LMBD1 y ABCD4, que son responsables del raro defecto congénito de Cbl-FI causante del atrapamiento de la vitamina B₁₂ libre en los lisosomas. Estos trastornos requieren un tratamiento parenteral con cobalamina a largo plazo: inyecciones intramusculares de cobalamina. La sustitución con dosis altas mediante cianocobalamina oral (1 mg cada 2 semanas) no parece ser suficiente para todos los pacientes con deficiencia congénita de cobalamina.

El **folato** es una vitamina esencial necesaria para la síntesis de metionina a partir de la homocisteína. Se encuentra sobre todo en las verduras de hoja verde, las legumbres y las naranjas. Después de su captación por los enterocitos, se convierte en 5-metiltetrahidrofolato (5MTHF). La deficiencia secundaria de folato se debe a una ingesta inadecuada del mismo, atrofia vellositaria (p. ej., EC, EII), tratamiento con fenitoína y trimetoprima, entre otras causas (v. cap. 481.1). Se han descrito varios trastornos hereditarios del metabolismo y el transporte del folato.

Se han descrito hasta el momento tres sistemas de transportadores de folato en mamíferos en diversos tejidos: 1) el transportador bidireccional de folato reducido 1 (RFC1, SLC19A1), 2) los receptores de folato anclados a glucosil-fosfatidilinositol (FOLR1, FOLR2 y FOLR4) responsables de la endocitosis mediada por el receptor de folato y 3) el transportador de folato acoplado a proton (PCFT) humano. La **malabsorción hereditaria de folato** se caracteriza por un defecto del PCFT del borde en cepillo, que causa una alteración de la absorción del folato en la porción proximal del intestino delgado, así como una alteración del transporte del folato al sistema nervioso central. Los síntomas de la malabsorción congénita de folato consisten en diarrea, fallo de medro, anemia megaloblástica (en los primeros meses de vida), glositis, infecciones (*Pneumocystis jirovecii*) con hipoinmunoglobulinemia y anomalías neurológicas (crisis comiciales, disfunción intelectual y calcificaciones de los ganglios basales). Se puede observar macrocitosis, con o sin neutropenia, células polimorfonucleares multilobuladas, aumento de LDH y bilirrubina, aumento de la saturación de transferrina y disminución del colesterol. En el suero y el LCR se detectan concentraciones bajas de folato. Las concentraciones plasmáticas de homocisteína, así como la excreción urinaria de ácido formiminoglutámico y de ácido orótico están elevadas. La deficiencia prolongada se documenta mejor mediante el folato de los eritrocitos. El tratamiento consiste en la administración de dosis altas de folato oral (hasta 100 mg/día) o sistemático (intratecal). La sulfasalazina y el metotrexato son inhibidores potentes del PCFT. Por tanto, se puede producir una deficiencia de folato durante el tratamiento con estos fármacos. Aunque el RFC1 presenta una expresión ubicua, incluida la membrana del borde en cepillo en el intestino delgado, no se ha confirmado la participación de RFC1 en la captación intestinal de folato.

Se ha descrito la base molecular del transporte intestinal de otras vitaminas hidrosolubles, como la vitamina C (transportador de vitamina C dependiente de Na⁺, SVCT1 y SVCT2), la piridoxina/vitamina B₆ y la biotina/vitamina B₅ (transportador multivitamínico dependiente de Na⁺, SMVT); aún no se han observado defectos congénitos de estos sistemas transportadores en seres humanos. Un síndrome de **anemia megaloblástica sensible a tiamina/vitamina B₁**, que se asocia a diabetes mellitus de tipo 1 de inicio precoz y a hipoacusia neurosensorial, está causado por mutaciones de la proteína transportadora de tiamina, THTR-1 (SLC19A2), presente en el borde en cepillo.

TRASTORNOS DE LA ABSORCIÓN DE ELECTRÓLITOS Y MINERALES

La diarrea congénita de cloruro (DCC) es una de las causas más frecuentes de diarrea congénita grave, con una prevalencia en Finlandia de 1/20.000. Se debe a un defecto del gen *SLC26A3*, que codifica un intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ independiente de Na^+ en la membrana apical del epitelio ileal y colónico. Se han descrito mutaciones con efecto fundador en pacientes finlandeses, polacos y árabes: V317del, I675-676ins y G187X, respectivamente. El intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ absorbe el cloruro que se origina a partir del ácido gástrico y del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) y segregá bicarbonato a la luz, lo que neutraliza la acidez de la secreción gástrica.

En la etapa prenatal, La DCC se caracteriza por polihidramnios materno, dilatación de las asas intestinales fetales y parto prematuro. Los recién nacidos con DCC presentan una diarrea secretora potencialmente mortal durante las primeras semanas de vida. Se han descrito casos de volvulo en algunos pacientes con DCC. Las pruebas de laboratorio muestran alcalosis metabólica, hipocloremia, hipopotasemia e hiponatremia (con elevación de las actividades plasmáticas de renina y aldosterona). Las concentraciones fecales de cloruro son >90 mmol/l y superan la suma de sodio y potasio fecales. El diagnóstico precoz y una sustitución intensiva de por vida de KCl junto con NaCl (dosis de cloruro de 6-8 mmol/kg/día para lactantes y de 3-4 mmol/kg/día para pacientes mayores) evitan la mortalidad y las complicaciones a largo plazo (como infecciones urinarias, hiperuricemia con calcificaciones renales, insuficiencia renal e hipertensión) y permiten un crecimiento y desarrollo normales. La administración oral de inhibidores de la bomba de protones, colestiramina y butirato puede reducir la gravedad de la diarrea. Los síntomas diarreicos suelen tender a ir desapareciendo con la edad. Sin embargo, es probable que las enfermedades febres exacerben los síntomas debido a una deshidratación grave y a desequilibrios electrolíticos (v. cap. 71 para el tratamiento con líquidos y electrólitos).

La forma clásica de la **diarrea congénita de sodio (DCS)** se manifiesta por polihidramnios, **diarrea secretora masiva**, acidosis metabólica grave, heces alcalinas (pH fecal >7,5) y hiponatremia debido a las pérdidas fecales de Na^+ (Na^+ fecal >70 mmol/l). La secreción urinaria de sodio es baja o normal. La DCS presenta una heterogeneidad clínica y genética. Una forma sindrómica de DCS con queratitis puntiforme superficial, atresia de coanas o anal, hipertelorismo y erosiones corneales se ha relacionado con mutaciones del gen *SPINT2*, que codifica un inhibidor de serinproteasa, cuya acción fisiopatológica sobre la absorción intestinal de Na^+ no está clara. Esta forma de DCS también se denomina **EPC** (displasia epitelial intestinal), pues suele presentar enterocitos agrupados que forman «penachos» con criptas ramificadas en la histología (descripción en cap. 364.3). Se han identificado dos defectos genéticos hasta el momento en varios pacientes con la forma no sindrómica de DCS. Se ha observado que las mutaciones activadoras dominantes del receptor guanilato ciclase C (*GUCY2C*) causan un espectro de diarreas secretoras, incluida la DCS no sindrómica en cuatro pacientes. Estas mutaciones se asociaban a una concentración intracelular elevada de guanosina monofosfato cíclico (GMPc) que inducían la inhibición del intercambiador NHE3 mediante su fosforilación por la GMPc cinasa II. Las mutaciones de *SLC9A3*, el gen que codifica el antiportador Na^+/H^+ 3 (NHE3), que es el principal intercambiador Na^+/H^+ del borde en cepillo intestinal, se identificaron en nueve pacientes con DCS no sindrómica. Varios pacientes con mutaciones dominantes de la GC-C y también dos de nueve pacientes con mutaciones recessivas de *SLC9A3* desarrollaron EII, lo que implica a NHE3 en la patogenia de la EII en un subgrupo de pacientes. La forma congénita de la **acrodermatitis enteropática** se manifiesta con una deficiencia grave del zinc corporal poco después del nacimiento en niños alimentados con biberón o después del destete de la lactancia materna. Los signos clínicos de este trastorno consisten en anorexia, diarrea, fallo de medro, inmunodeficiencia humoral y celular (mala cicatrización de las heridas, infecciones recidivantes), hipogonadismo masculino, lesiones cutáneas (dermatitis vesicoampollosa en las extremidades y perirectal, perigenital y en las regiones periorales, así como alopecia) y anomalías neurológicas (temblor, apatía, depresión, irritabilidad, nistagmo, fotofobia, ceguera nocturna e hipogeusia). El defecto genético de la acrodermatitis enteropática se debe a una mutación de la proteína tipo Zrt-Irt 4 (*ZIP4*, *SLC39A4*) que se expresa normalmente en la membrana apical y que permite la captación de zinc al citosol de los enterocitos. La fosfatasa alcalina dependiente de zinc y la concentración plasmática de zinc son bajas. Las células de Paneth en las criptas de la mucosa del intestino delgado muestran cuerpos de inclusión. La acrodermatitis enteropática requiere un tratamiento a largo plazo con zinc elemental (1 mg/kg/día). La deficiencia materna de zinc altera el desarrollo embrionario, fetal y posnatal. Las formas *adquiridas* de deficiencia de zinc se describen en el capítulo 67. La deficiencia neonatal transitoria de zinc es un trastorno

autosómico dominante con manifestaciones similares a la acrodermatitis enteropática. La enfermedad se debe a mutaciones en *ZnT2*, el transportador responsable de la presencia de zinc en la leche materna.

La **enfermedad de Menkes** y el **síndrome del cuerno occipital** están causados por mutaciones del gen que codifica el polipéptido alfa de la ATPasa transportadora de Cu^{2+} (ATP7A), denominada también proteína de Menkes o MNK. La proteína ATP7A se expresa sobre todo en los enterocitos, las células placentarias y el SNC, y se localiza en la red *trans*-Golgi para la transferencia de cobre a las enzimas de la vía secretora o a los endosomas para facilitar la salida de cobre. La concentración de cobre en el tejido hepático y cerebral es baja en contraste con el aumento que se detecta en las células de la mucosa, como los enterocitos y los fibroblastos. Las concentraciones plasmáticas de cobre y ceruloplasmina disminuyen en el periodo posnatal. Las características clínicas de la enfermedad de Menkes consisten en degeneración cerebral progresiva (crisis comiciales), dificultades con la alimentación, fallo de medro, hipotermia, apnea, infecciones (urinarias), facies característica, anomalías del pelo (pelo ensortijado), hipopigmentación, cambios óseos y piel laxa. Los pacientes con la forma clásica de la enfermedad de Menkes suelen fallecer antes de cumplir 3 años. Se debería comenzar un tratamiento de prueba con histidinato de cobre antes de las 6 semanas de vida. A diferencia de la enfermedad de Menkes, el síndrome del cuerno occipital suele manifestarse durante la adolescencia con inteligencia límite, anomalías craneofaciales, displasias esqueléticas (clavículas cortas, pectus excavatum, genu valgo), anomalías del tejido conjuntivo, diarrea crónica, hipotensión ortostática, uropatía obstructiva y osteoporosis. Debería diferenciarse del síndrome de Ehlers-Danlos de tipo V.

La absorción activa de calcio está mediada por el canal de potencial receptor transitorio 6 (TRPV6) en la membrana del borde en cepillo, la calbindina y la Ca-ATPasa, o el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ para la salida de calcio en la membrana basolateral en la porción proximal del intestino delgado. Aún no se ha descrito un defecto congénito de estos transportadores.

La absorción intestinal del magnesio de la dieta, que se produce mediante el canal de potencial receptor transitorio TRPM6 en la membrana apical, está alterada en la **hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria** familiar, que se manifiesta con crisis comiciales y tetania neonatales.

La **absorción intestinal de hierro** consta de varios procesos complejos regulados que comienzan con la captación de hemo que contiene hierro por la proteína transportadora de hemo 1 (HCP1) y Fe^{2+} (después de la reducción luminal de Fe^{3+} oxidado) por el transportador de metales divalentes 1 (DMT1) en la membrana apical, seguida de la salida de Fe^{2+} por la ferroportina 1 (denominada también transportador regulado por hierro [IREG1]) en la membrana basolateral de los enterocitos duodenales. La hormona hepática hepcidina tiene un papel clave en la homeostasis del hierro al interactuar con la ferroportina. Cuando se une a la ferroportina, la hepcidina induce la fosforilación del exportador de hierro, lo que provoca su interiorización y degradación. La disminución de la concentración de la proteína ferroportina en la superficie celular inhibe la exportación del hierro desde las reservas intracelulares. Por tanto, la hepcidina controla la concentración plasmática de hierro al reducir la absorción del metal en el intestino, al disminuir la liberación de hierro desde los hepatocitos y al evitar el reciclado del hierro por los macrófagos. La deficiencia de hepcidina causa sobrecarga de hierro en la hemocromatosis hereditaria y en las anemias por carga de hierro, mientras que el exceso de hepcidina provoca o contribuye al desarrollo de anemia por restricción de hierro en las enfermedades inflamatorias, las infecciones, algunos cánceres y la enfermedad renal crónica. Se han observado mutaciones del gen de la ferroportina 1 en la forma autosómica dominante de la **hemocromatosis** de tipo 4. Las mutaciones del gen de la hemocromatosis (HFE) (Cys282 Tyr, His63Asn, Ser65Cys) de la hemocromatosis clásica reducen la captación endocítica de transferrina diférica por el receptor de transferrina 1 (Tfr1) en la membrana basolateral del epitelio intestinal. La hepcidina es el gen defectivo de la hemocromatosis juvenil (tipo 2, subtipo B). Una elevación de la hepcidina provoca hipoferremia y un aporte insuficiente de hierro para la eritropoyesis, lo que da lugar a varios tipos de anemia. La elevación de la hepcidina en las anemias por restricción de hierro tiene varias causas. Un ejemplo de causa genética de aumento de la hepcidina es la **anemia ferropénica refractaria al hierro** (AFRH) familiar, un trastorno autosómico recesivo causado por una mutación de la matriptasa-2 (TMPRSS6), que es un regulador negativo de la expresión de la hepcidina. Esta anemia se caracteriza por una concentración plasmática de hierro muy baja, ausencia de respuesta al tratamiento con hierro oral y una corrección parcial con hierro parenteral. Las mutaciones del transportador DMT1 (*SLC11A2*) son otra causa de **AFRH**. El desarrollo de una anemia microcítica hipocrómica grave caracteriza a estos pacientes, aunque, de forma sorprendente, algunos de ellos presentan una carga hepática de hierro.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 365

Trasplante intestinal en niños con fracaso (insuficiencia) intestinal

Jorge D. Reyes y André A.S. Dick

La introducción del tacrolimús y el desarrollo de la extracción multiorgánica abdominal ha permitido la adaptación de varios tipos de injertos intestinales, que pueden contener otros órganos intraabdominales como el hígado, el páncreas y el estómago. Además, la comprensión de que el hígado protege al intestino frente al rechazo demuestra la interacción (huésped frente a injerto e injerto frente a huésped) entre los inmunocíotos (aportados con el aloinjerto) del receptor y del donante, que bajo la cobertura de la inmunosupresión permite diversos grados de aceptación del injerto y la minimización en último término del tratamiento farmacológico. Durante los últimos años ha disminuido el número de pacientes en lista de espera y de sometidos a trasplante intestinal, lo que podría deberse a (1) mejoras en el cuidado de los pacientes con insuficiencia intestinal a cargo de un equipo asistencial multidisciplinario intestinal, (2) la introducción de nuevas estrategias de tratamiento lipídico para la hepatopatía colestásica y (3) cirugía correctora que potencia la superficie de absorción y la motilidad, lo que ha aumentado la supervivencia y disminuido la morbilidad.

INDICACIONES PARA EL TRASPLANTE INTESTINAL

El **fracaso intestinal** (FI) es la situación de los pacientes que han perdido la capacidad para mantener un soporte nutricional y las necesidades de líquidos adecuadas, necesarias para mantener el crecimiento, por medio de su propio intestino y que dependen permanentemente de la nutrición parenteral total (NPT). La mayoría de estos pacientes tiene un intestino corto como consecuencia de una deficiencia congénita o de una afección adquirida (v. cap. 364.7). En otros, la causa del FI es un trastorno funcional de la motilidad o de la absorción (tabla 365.1). En contadas ocasiones, los pacientes reciben trasplantes intestinales por neoplasias benignas. Entre las complicaciones del fracaso intestinal están la pérdida de accesos venosos, infecciones potencialmente mortales y hepatopatía colestásica inducida por NPT.

Escasez de accesos venosos

La administración de NPT obliga a la inserción de un catéter venoso central, y solo hay seis sitios fácilmente accesibles (venas yugulares internas, subclavias e ilíacas, de forma bilateral). La pérdida del acceso venoso se produce generalmente en el marco de una sepsis por catéter y trombosis recurrentes; la pérdida del 50% de estos sitios de acceso venoso conlleva un riesgo de no poder ser tratado con NPT.

Infecciones potencialmente mortales

Suelen relacionarse con el catéter; sin embargo, la ausencia de longitudes significativas de intestino puede asociarse con una motilidad anómala del intestino residual (lo que causa una evacuación retrasada o rápida) con diferentes grados de sobrecrecimiento bacteriano y posible traslocación bacteriana o micótica como consecuencia de la pérdida de la función de barrera intestinal y/o pérdida de la inmunidad intestinal. Esta situación puede producir hepatopatía colestásica, fracaso multiorgánico e infecciones metastásicas en pulmones, riñones, hígado y cerebro.

Hepatopatía

El desarrollo de hepatopatía colestásica es la complicación más grave del fracaso intestinal y puede ser consecuencia de los efectos farmacológicos tóxicos de la NPT sobre los hepatocitos, una alteración del flujo biliar y del metabolismo de los ácidos biliares, así como al frecuente desarrollo de translocación bacteriana y sepsis con liberación de enterotoxinas a la circulación portal. La frecuencia de esta complicación varía dependiendo de la edad y de la etiología del FI; es más habitual en recién nacidos con un intestino muy corto. Los efectos sobre el hígado consisten en transformación grasa, esteatohepatitis y necrosis, fibrosis y luego colestasis. El desarrollo de ictericia

Tabla 365.1

Causas de fracaso intestinal en niños que requieren trasplante

INTESTINO CORTO

- Trastornos congénitos
- Vólvulo
- Gastosquisis
- Enterocolitis necrotizante
- Atresia intestinal
- Traumatismo

DISMOTILIDAD INTESTINAL

- Seudoobstrucción intestinal
- Aganglionosis intestinal (enfermedad de Hirschsprung)

DISFUNCIÓN DE LOS ENTEROCITOS

- Enfermedad por inclusión microvellosa
- Enteropatía en penacho
- Trastornos autoinmunes
- Enfermedad de Crohn

TUMORES

- Poliposis familiar
- Seudotumor inflamatorio

clínica (bilirrubina total >3 mg/dl) y la trombocitopenia son factores de riesgo significativos de una mala evolución, dado que estos cambios causan una gastroenteropatía hipertensiva portal, hiperesplenismo, coagulopatía y hemorragia incoercible.

OPERACIÓN DE TRASPLANTE

Selección del donante

Los injertos intestinales se suelen extraer de donantes hemodinámicamente estables, con idéntico ABO y en situación de muerte cerebral que tengan mínimos datos clínicos o de laboratorio sugestivos de isquemia intraabdominal; la congruencia de tamaño varía según la edad de los receptores; las técnicas quirúrgicas actuales permiten realizar reducciones significativas del injerto para intentar cerrar el abdomen. El antígeno leucocitario humano (HLA) es aleatorio y las pruebas de histocompatibilidad no han sido un determinante para la aceptación del injerto. Los criterios de exclusión comprenden los antecedentes de neoplasias malignas, así como datos intraabdominales de infección; no se excluyen las infecciones víricas o bacterianas sistémicas. La preparación del donante se ha limitado a la administración de antibióticos sistémicos y por vía enteral. La profilaxis para la enfermedad injerto contra huésped (EICH) con pretratamiento del injerto mediante radiación o con un anticuerpo antilinfoцитico monoclonal ha variado con el tiempo. Los injertos se conservan en la solución de la Universidad de Wisconsin, al igual que sucede con otros órganos abdominales.

Tipos de injertos intestinales

Los aloinjertos intestinales se utilizan en diversas formas, ya sea como un **intestino delgado aislado** o como injerto compuesto cuando se incluye con el hígado, el duodeno y el páncreas (**injerto hígado/intestino**); cuando este injerto compuesto incluye el estómago y la operación en el receptor requiere la reposición de todo el tubo digestivo del paciente (como sucede en la seudoobstrucción) y el hígado, se habla de **injerto multivisceral**.

La extracción de estos diversos tipos de injertos se centra en la preservación de los vasos arteriales de las arterias celiaca y/o mesentérica superior, así como un drenaje venoso apropiado, que incluiría la vena mesentérica superior o las venas hepáticas en los injertos compuestos. Los injertos compuestos más grandes conservan con ellos las arterias celiaca y mesentérica superior; incluyen injertos multiviscerales, injertos de hígado/intestino delgado e *injertos multiviscerales modificados* en los que se excluye el hígado, pero se sustituye la totalidad del tracto gastrointestinal, incluido el estómago. El injerto de intestino aislado contiene la arteria y vena mesentéricas superiores; puede llevarse a cabo con preservación de los vasos que van al páncreas cuando este órgano se ha asignado a otro receptor. El injerto que se va a utilizar en un receptor concreto se diseña *in situ* y luego se extrae después de la parada cardíaca del donante, con enfriamiento central de los órganos infundiéndole una solución de preservación (fig. 365.1).

Se han realizado diversas modificaciones de estos injertos, como la conservación de los ganglios viscerales en la base de las arterias, la inclusión del duodeno y el páncreas del donante para el injerto de hígado e intestino, la inclusión del colon, la reducción del injerto hepático (en el lado izquierdo o derecho) y la reducción variable del injerto intestinal, así como el desarrollo de injertos intestinales de donante vivo.

Operación del receptor

Debido a que muchos niños se han sometido a intervenciones abdominales previas, el trasplante intestinal puede constituir un desafío técnico formidable; la mayoría de los niños requiere una sustitución del hígado debido a la hepatopatía inducida por la NPT y suelen presentar una insuficiencia hepática avanzada. El trasplante de un aloinjerto intestinal aislado implica la exposición de la parte inferior del abdomen, la aorta infrarenal y la vena cava inferior. La colocación de injertos vasculares utilizando la arteria y la vena ilíacas del donante a estos vasos permite la arterialización y el drenaje venoso del injerto intestinal. En los pacientes que conservan su intestino y luego se someten a enterectomía en el momento del trasplante, se pueden utilizar los vasos mesentéricos superiores originales.

El trasplante de un injerto compuesto mayor exige la resección y sustitución del hígado original en el trasplante de intestino e hígado, y una exenteración abdominal completa en el trasplante multivisceral. De modo similar, la aorta infrarenal se expone para la colocación de un injerto de conducto arterial (aorta torácica donante) para la arterialización del injerto. El drenaje venoso se logra por medio de las venas hepáticas conservadas, que se remodelan en un conducto único para su anastomosis al hígado del aloinjerto.

Se efectúan las anastomosis intestinales al intestino original proximal y distal, dejando una ostomía del ileon distal del aloinjerto, que se utilizará para la endoscopia y biopsia de vigilancia postrasplante de rutina. Esta ostomía se cierra a los 3-6 meses después del trasplante (fig. 365.2).

TRATAMIENTO POSTOPERATORIO

Inmunosupresión

La inmunosupresión en el trasplante intestinal se basaba en la inducción con tacrolimús y corticoides. Esto requería unos niveles elevados de tacrolimús (en el rango nefrotóxico), y aunque las tasas de éxito iniciales fueron altas, se siguieron de tasas de rechazo de >80%, infección y toxicidades farmacológicas tardías. Todo ello dio lugar a una pérdida gradual de pacientes e injertos. La siguiente generación de protocolos incorporó la adición de otros agentes tales como azatioprina, ciclofosfamida, mofetil micofenolato, rapamicina e inducción con anticuerpos antagonistas del receptor de interleucina 2 (IL-2). Esto dio lugar a una disminución de la incidencia de la intensidad del rechazo inicial; sin embargo, la capacidad para disminuir la inmunosupresión posteriormente no permitió la estabilización de la supervivencia a largo plazo. La introducción de un *pretratamiento del receptor*

con anticuerpos antilinfocíticos y la eliminación del tratamiento del receptor con esteroides han mejorado la supervivencia del trasplante, con una disminución significativa de la incidencia del rechazo y la infección. Ello ha permitido una disminución gradual del tratamiento con fármacos

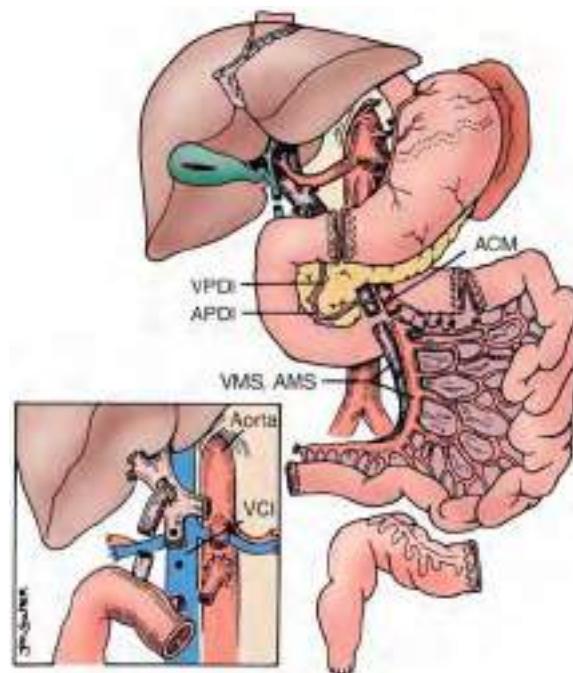


Fig. 365.1 Se puede efectuar la disección de los diversos órganos abdominales *in situ*, proporcionando injertos aislados o compuestos para ajustarse a las necesidades individuales del paciente. Es factible la separación del intestino y del páncreas, con preservación de la arteria pancreaticoduodenal inferior (APDI) y de la vena homónima (VPI). El empleo de injertos vasculares del donante permite efectuar las anastomosis al pedículo mesentérico superior (AMS y VMS), a la aorta y a la vena cava inferior (VCI) o a la vena porta (recuadro). ACM, arteria cólica media. (De Abu-Elmagd K, Fung J, Bueno, et al: Logistics and technique for procurement of intestinal, pancreatic and hepatic grafts from the same donor, Ann Surg 232:680-697, 2000.)

Cirugía de trasplante de intestino delgado



Fig. 365.2 Los tres procedimientos básicos del trasplante intestinal (el injerto está sombreado). Con el intestino aislado, el drenaje venoso puede ir a la vena porta receptora (figura principal), a la vena cava inferior (detalle izquierdo) o a la vena mesentérica superior (detalle derecho). En el caso de los injertos compuestos, que incluyen el hígado, la arterialización es desde la aorta con drenaje venoso a partir del hígado hasta la vena cava inferior del receptor.

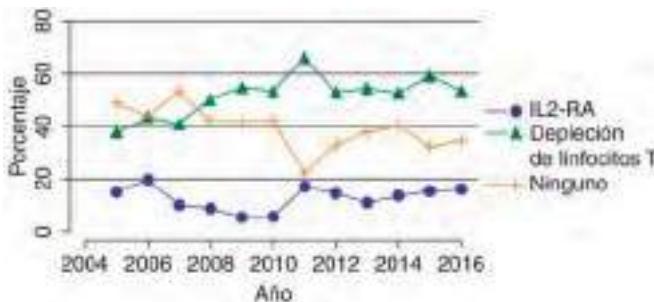


Fig. 365.3 Agentes de inducción utilizados en receptores de trasplante intestinal. Inmunosupresión en el momento del trasplante notificada a la OPTN. IL2-RA, antagonista del receptor de interleucina-2. (De la Organ Procurement and Transplantation Network [OPTN] y del Scientific Registry of Transplant Recipients [SRTR]. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report. Fig. IN28. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration; 2018. Disponible en https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/Default.aspx.)

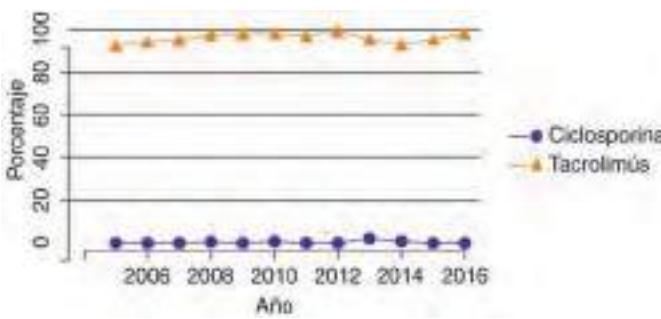


Fig. 365.4 Utilización de inhibidores de la calcineurina en receptores de trasplante intestinal. Inmunosupresión en el momento del trasplante notificada a la OPTN. (De la Organ Procurement and Transplantation Network [OPTN] y del Scientific Registry of Transplant Recipients [SRTR]. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report. Fig. IN29. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration; 2018. Disponible en https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/Default.aspx.)

inmunosupresores en 3 meses y una disminución de los fenómenos de toxicidad farmacológica. El régimen de inducción inicial más frecuente consiste en el uso de fármacos que producen depleción de linfocitos T, seguidos de antagonistas del receptor de IL-2 (fig. 365.3). Un pilar de la inmunosupresión de mantenimiento consiste en un tratamiento dual con tacrolimús y prednisona. Al año de vida, la mayoría de pacientes reciben solo tacrolimús (fig. 365.4).

Valoración del aloinjerto

No hay herramientas de laboratorio sencillas que permitan una valoración del aloinjerto intestinal. El criterio de referencia para el diagnóstico del rechazo del aloinjerto intestinal ha sido la vigilancia endoscópica seriada con biopsias a través de la ileostomía del aloinjerto. Los signos y síntomas clínicos del rechazo o de infección del aloinjerto pueden superponerse y parecerse entre sí, produciendo una diarrea rápida o un ileo completo con síndromes de seudoobstrucción o hemorragia digestiva. Cualquier cambio en el estado clínico exige la evaluación de rechazo con biopsias endoscópicas, así como una evaluación de infección oportunista, malabsorción y otras infecciones intestinales.

El diagnóstico del *rechazo agudo* se basa en la observación de destrucción de las células epiteliales de las criptas por apoptosis, en asociación con un infiltrado linfocítico mixto. Estos hallazgos histológicos pueden correlacionarse o no con los datos endoscópicos de lesión, que varían de un eritema difuso y friabilidad a úlceras y, en los casos de intenso rechazo, exfoliación de la mucosa intestinal. El *rechazo crónico* del aloinjerto solo puede diagno-

ticarse por la toma de una muestra de grosor completo del intestino, que pone de manifiesto la vasculopatía típica que puede dar lugar a isquemia progresiva del aloinjerto.

Rechazo y enfermedad de injerto contra huésped

Las tasas de rechazo agudo del aloinjerto intestinal son significativamente mayores que las de cualquier otro órgano, del orden del 80-90%, y el rechazo intenso que provoca el empleo de preparaciones de anticuerpos antilinfocíticos puede ser de hasta el 30%. Los regímenes de tres fármacos y la utilización de anticuerpos antagonistas del receptor de IL-2 han dado lugar a disminuciones significativas de las tasas de rechazo; no obstante, el grado de inmunosupresión fue incompatible con las mejoras de la supervivencia a largo plazo del paciente y del injerto. Se pueden lograr tasas de rechazo del 40% con la utilización de globulina antilinfocítica. Estos protocolos inducen diversos grados de *tolerancia* y en último término minimizan la inmunosupresión, reduciendo así el riesgo de toxicidad farmacológica e infección. El rechazo vascular ha sido un fenómeno infrecuente y el rechazo crónico se ha observado en alrededor del 15% de los casos.

La enfermedad de injerto contra huésped es infrecuente pero potencialmente mortal; la tasa de mortalidad supera el 80% y la mayoría de los receptores fallece de complicaciones infecciosas por fracaso de la médula ósea. La incidencia observada en el trasplante intestinal es del 5-6%. Aunque no hay ningún tratamiento disponible, el diagnóstico precoz, la prevención de la infección y la instauración del tratamiento lo antes posible puede mejorar los resultados.

Infecciones

Las complicaciones infecciosas son la causa más frecuente de morbimortalidad después del trasplante intestinal. Las infecciones más frecuentes (bacteriana, micótica, polimicrobiana) después del trasplante intestinal se deben a la continua necesidad de colocación del catéter venoso durante un periodo de hasta 1 año después del trasplante. Las infecciones secundarias al tratamiento con fármacos inmunosupresores se deben a citomegalovirus (CMV) (incidencia del 22%), infecciones inducidas por el virus de Epstein-Barr (VEB) (incidencia del 21%) y enteritis por adenovirus (incidencia del 40%). A pesar de las mejoras en la monitorización y en las medidas preventivas, el CMV sigue siendo la infección viral más frecuente después del trasplante intestinal. El CMV puede adquirirse a partir de transfusiones sanguíneas, por reactivación de virus endógenos o desde el aloinjerto donado. Los receptores de mayor riesgo para desarrollar infección por CMV son aquellos que no han tenido contacto previo con el virus y que reciben un aloinjerto procedente de un donante seropositivo. Las dos estrategias de prevención para el CMV son la profilaxis universal y el tratamiento preventivo. Las guías de consenso recomiendan la administración de profilaxis en los pacientes de alto riesgo (donante +/receptor -). Los fármacos preferidos para la profilaxis contra el CMV son ganciclovir y valganciclovir oral.

Los pacientes de mayor riesgo para desarrollar infección por VEB son aquellos con seronegatividad en momento del trasplante y aquellos que necesitan una carga alta de tratamiento inmunosupresor para mantener el injerto. La enfermedad por VEB puede variar desde una viremia asintomática al trastorno linfoproliferativo posttrasplante (TLPPT). La incidencia de TLPPT asociado al VEB es mayor en los pacientes que reciben aloinjertos intestinales que los que reciben hígados, corazones o riñones. Los niños tienen una incidencia de TLPPT mayor que los adultos y lo más probable es que presenten un TLPPT VEB +. El diagnóstico precoz y la prevención del TLPPT es esencial, y la base del tratamiento consiste en disminuir la inmunosupresión, aunque algunos pacientes han necesitado quimioterapia. La utilización de anticuerpos monoclonales anti-linfocitos B, como rituximab, un anticuerpo anti-CD20, ha logrado resultados en el TLPPT en algunos casos anecdóticos. El tratamiento satisfactorio de estas infecciones víricas se consigue por la detección precoz y el tratamiento presintomático, tanto frente al CMV como al VEB, antes del desarrollo de una infección grave potencialmente mortal. Esta estrategia ha mejorado el pronóstico de la enfermedad por CMV, eliminando la mortalidad en la población de pacientes pediátricos (v. caps. 205, 281 y 282).

Resultados

El trasplante intestinal es el estándar de asistencia de los niños con fracaso intestinal que padecen complicaciones graves de la nutrición parenteral total y que no la toleran. Los datos del Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)/Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) Annual Report de 2015, y artículos de datos específicos de centros han documentado mejoras notables en las supervivencias a corto y a largo plazo en los trasplantes llevados a cabo en la última década; las tasas de

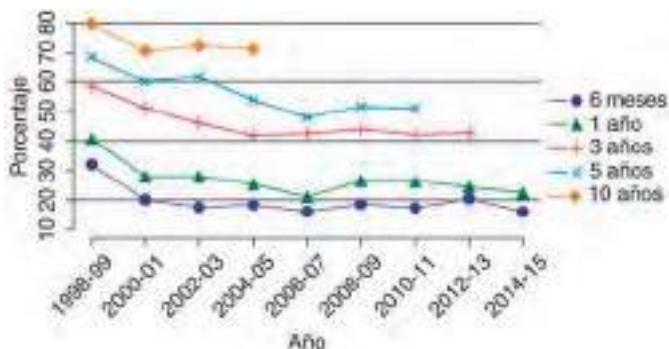


Fig. 365.5 Fracaso del injerto en receptores de trasplante de intestino sin hígado. Todos los receptores de intestinos de donante cadáver, incluidos los trasplantes multiorgánicos. Los pacientes se siguieron hasta el retrasplante, el fracaso del injerto, el fallecimiento o el 31 de diciembre de 2016 (lo que ocurriese primero). Estimaciones calculadas con modelos de riesgos proporcionales de Cox ajustados para la edad, el sexo y la raza. (De la Organ Procurement and Transplantation Network [OPTN] y del Scientific Registry of Transplant Recipients [SRTR]. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report. Fig. IN37. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration; 2018. Disponible en https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/Default.aspx.)

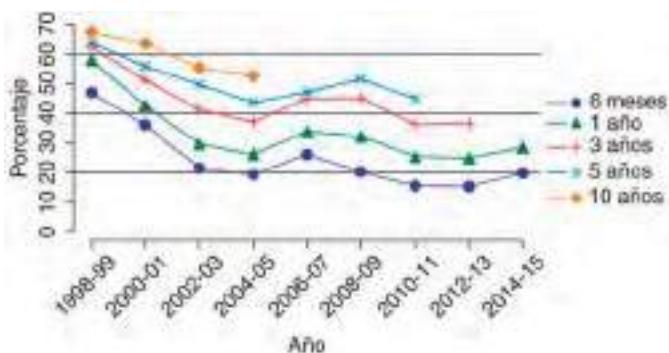


Fig. 365.6 Fracaso del injerto en receptores de trasplante de intestino con hígado. Todos los receptores de intestinos de donante cadáver, incluidos los trasplantes multiorgánicos. Los pacientes se siguieron hasta el retrasplante, el fracaso del injerto, el fallecimiento o el 31 de diciembre de 2016 (lo que ocurriese primero). Estimaciones calculadas con modelos de riesgos proporcionales de Cox ajustados para la edad, el sexo y la raza. (De la Organ Procurement and Transplantation Network [OPTN] y del Scientific Registry of Transplant Recipients [SRTR]. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report. Fig. IN38. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration; 2018. Disponible en https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/Default.aspx.)

fracaso del injerto para el trasplante intestinal aislado de donante cadáver en 2013-2014 fueron del 24,5% a 1 año, del 42,4% a los 3 años para los trasplantes en 2011-2012, y del 54% a los 5 años para los trasplantes en 2009-2010 (fig. 365.5). Para los receptores de hígado-intestino durante el mismo período de tiempo, las tasas de fracaso del injerto fueron del 27% a 1 año, del 33,3% a los 3 años, del 48,7% a los 5 años y del 51% a los 10 años en 2003-2004 (fig. 365.6). Se espera que, con las estrategias de minimización utilizadas en la actualidad, la supervivencia a largo plazo logre una meseta, como sucede con otros trasplantes de órganos. Además, los estudios de rehabilitación y de calidad de vida han mostrado que más del 80% de los supervivientes logran una independencia total de la NPT y tienen actividades vitales significativas. Por consiguiente, se ha pasado a hacer hincapié en la mejora de los resultados y la calidad de vida a largo plazo.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 366

Gastroenteritis aguda en niños

Karen L. Kotloff

El término *gastroenteritis* se aplica a la inflamación del aparato digestivo debida sobre todo a infecciones por patógenos bacterianos, víricos o parásitos (tablas 336.1 a 366.3). Muchas de ellas son enfermedades vehiculadas por alimentos (tabla 366.4). Se suelen describir varios síndromes clínicos, porque tienen etiologías, pronósticos y tratamientos distintos (aunque solapados). La **gastroenteritis aguda** (GEA) engloba la mayoría de los casos infecciosos de diarrea. Las manifestaciones más comunes son diarrea y vómitos, que pueden asociarse también a características sistémicas, como dolor abdominal y fiebre. La **disentería** es un síndrome caracterizado por deposiciones frecuentes de pequeño volumen que contienen sangre visible y que suele acompañarse de fiebre, tenesmo y dolor abdominal. Esto debería distinguirse de la diarrea hemática (deposiciones sanguinolentas de mayor volumen con menos enfermedad sistémica) porque las etiologías pueden diferir. La **diarrea prolongada** (7-13 días de duración) y **persistente** (14 días de duración o más) son importantes debido a su impacto sobre el crecimiento y la nutrición.

CARGA DE LA DIARREA INFANTIL

Aunque la mortalidad global debida a las enfermedades diarreicas ha disminuido de forma sustancial (39%) en las dos últimas décadas, sigue siendo inaceptablemente alta. En 2015, se estima que las enfermedades diarreicas causaron una cifra de 499.000 muertes infantiles (8,6% de toda la mortalidad infantil), por lo que es la 4.^a causa más frecuente de mortalidad infantil en todo el mundo. En el mismo periodo, se observó una disminución menor (10%) de la incidencia de enfermedad diarreica en los niños menores de 5 años. En 2015, se produjeron casi 1.000 millones de episodios a nivel mundial y se estima que causaron 45 millones de años de vida ajustados por discapacidad en niños. Alrededor del 86% de los episodios se produjeron en África y el sur de Asia (63% y 23%, respectivamente). La disminución de la mortalidad por diarrea, a pesar de la ausencia de cambios significativos en la incidencia, se debe a la vacunación preventiva contra rotavirus y a una mejoría del tratamiento de los casos, así como a una mejor nutrición de los lactantes y niños. Estas intervenciones han incluido el tratamiento generalizado con solución de rehidratación oral (SRO) en el domicilio y en el hospital, así como un mejor tratamiento nutricional de los niños con diarrea.

Además del riesgo de mortalidad, las tasas elevadas de diarrea pueden asociarse a resultados adversos a largo plazo. Las enfermedades diarreicas, y en especial los episodios recidivantes, prolongados o persistentes en niños pequeños, pueden asociarse a malnutrición, interrupción del crecimiento, carencias de micronutrientes y defectos notables del desarrollo psicomotor y cognitivo.

PATÓGENOS

Los rotavirus son la causa más frecuente de GEA en los niños a nivel mundial. Otros virus son menos frecuentes. Norovirus y sapovirus son los dos géneros de *Calicivirus* que causan GEA. En la última década, ha predominado de forma global el norovirus de genogrupo II y genotipo 4 (GII.4). De los más de 50 serotipos de adenovirus, el 40 y el 41 son los que se asocian con diarrea con más frecuencia. Los astrovirus se identifican en menos casos (v. tabla 366.1).

Los principales patógenos bacterianos que causan GEA son *Salmonella* no tifoidea (SNT), *Shigella*, *Campylobacter* y *Yersinia* (v. tabla 366.2). Hay cinco patotipos de *Escherichia coli* que infectan al ser humano: productora de toxina Shiga (ECTS), denominada también enterohemorrágica (ECEH), enterotoxigena (ECET), enteropatogénica (ECEP), enteroagregativa (ECEA) y enteroinvasiva (ECEI). Dos serogrupos de *Vibrio cholerae* (O1 y O139) producen cólera epidémico y causan todos los casos esporádicos. La enfermedad por *Clostridium difficile* puede ser tanto nosocomial como adquirida en la comunidad en los niños. Entre los patógenos bacterianos que causan enfermedades vehiculadas por alimentos debido a su capacidad de producir vómitos y/o enterotoxinas, se incluyen *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens* y *Staphylococcus aureus*. La relevancia del aislamiento de *Aeromonas* y *Plesiomonas* en heces diarreicas no está clara.

Tabla 366.1 Etiologías de las gastroenteritis virales

Etiología	Periodo de incubación	Signos y síntomas agudos	Duración de la enfermedad	Vehículo principal y transmisión	Factores de riesgo	Prueba diagnóstica disponible comercialmente
Calicivirus (incluidos norovirus y sapovirus)	12-48 h	Náuseas, vómitos, retortijones abdominales, diarrea, fiebre, mialgia y cierta cefalea	1-3 días	Interpersonal (fecal-oral y vómito aerosolizado), así como alimentos, agua y fómites contaminados con heces humanas	Muy contagiosos (resistentes al cloro y al calor); producen grandes brotes en entornos cerrados, como cruceros y restaurantes	No. El análisis de las heces o el vómito con PCR cuantitativa-transcriptasa inversa (RT) en tiempo real es el método de elección, disponible en laboratorios de salud pública. Los inmunoanálisis para norovirus tienen una escasa sensibilidad. Se dispone de análisis de PCR múltiple aprobados por la FDA para detectar estos microorganismos. Los CDC realizan la genotipificación de norovirus (GI y GII)
Rotavirus (grupos A-C), astrovirus y adenovirus entéricos (serotipos 40 y 41)	2-4 días	A menudo comienza con vómitos, seguidos de diarrea acuosa, febrícula	3-8 días	Interpersonal (fecal-oral), fómites. La transmisión de rotavirus por aerosoles es posible	Casi todos los lactantes y niños de todo el mundo se infectaban antes de los 2 años antes de la introducción de la vacuna	Sí. Rotavirus: inmunoanálisis (de elección), aglutinación en látex e inmunocromatografía de las heces. Adenovirus entérico: inmunoanálisis. Se dispone de análisis de PCR múltiple aprobados por la FDA para detectar estos microorganismos

CDC, Centers for Disease Control and Prevention.

Modificada de los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades: Diagnosis and management of foodborne illnesses, MMWR 53(RR-4):1-33, 2004.

Giardia intestinalis, *Cryptosporidium* spp., *Cyclospora cayetanensis* y *Entamoeba histolytica* son los parásitos más frecuentes causantes de diarrea en Estados Unidos (v. tabla 366.3). Al menos 13 especies de *Cryptosporidium* son patógenas para el ser humano, pero *C. hominis* y en menor medida *C. parvum* son las más frecuentes. El género *Entamoeba* engloba 6 especies que colonizan al ser humano, pero solo *E. histolytica* se considera un patógeno humano. *G. intestinalis* (denominada antes *G. lamblia* y *G. duodenalis*) es un protozoo flagelado que infecta el intestino delgado y el tracto biliar. Otros protozoos que son una causa infrecuente de GEA son *Isospora belli* (denominada ahora *Cystoisospora belli*) y *Blastocystis hominis*.

EPIDEMIOLOGÍA EN ESTADOS UNIDOS Y OTROS PAÍSES DE RENTA PER CÁPITA INTERMEDIA Y ALTA

Factores de riesgo relacionados con el desarrollo económico. Un acceso insuficiente a una higiene adecuada, al saneamiento y al agua potable limpia son los factores principales responsables de la elevada carga de GEA en los países en vías de desarrollo. Sin embargo, la GEA infecciosa sigue siendo ubicua en los países de renta per cápita intermedia y elevada, aunque las consecuencias graves han visto reducida su frecuencia. De hecho, el desarrollo económico plantea sus propios riesgos para la transmisión de los patógenos entéricos. La capacidad de una producción masiva y de una distribución generalizada ha dado lugar a grandes brotes con una amplia difusión geográfica de GEA debido a SNT, ECTS y otros patógenos. La globalización ha suscitado un gusto por las frutas y verduras tropicales, lo que crea un mecanismo para la importación de patógenos nuevos. La frecuencia creciente de resistencia a los antibióticos entre las bacterias que causan GEA se ha relacionado con el uso de antibióticos como promotores del crecimiento de los animales criados con un fin alimentario. Las instalaciones de natación recreativa y los sistemas de tratamiento del agua han proporcionado un vehículo para brotes masivos de *Cryptosporidium*, un microorganismo resistente al cloro. Los lugares en los que se sirven alimentos preparados a grandes grupos de personas, como hoteles y cruceros, facilitan los brotes, al igual que las instituciones donde la higiene está comprometida, como guarderías, prisiones y residencias de ancianos. La hospitalización y el tratamiento médico moderno han creado un nicho para la infección nosocomial por la toxina de *C. difficile* (tabla 366.5).

Diarrea endémica. En Estados Unidos, los rotavirus eran la causa más frecuente de GEA que recibía atención médica en niños menores de 5 años hasta la introducción de la vacuna contra rotavirus para la inmunización rutinaria de los lactantes. Se producían epidemias anuales en todo el país, comenzando en el suroeste en noviembre y alcanzando el noreste en mayo, con afectación de casi todos los niños de 2 años. Desde la introducción de la vacuna, la utilización de la asistencia sanitaria para la GEA ha disminuido de forma marcada. Los norovirus son la causa principal de GEA en niños de Estados Unidos que solicitan asistencia sanitaria, seguidos por los sapovirus, los adenovirus 40 y 41 y los astrovirus (v. tabla 366.1).

Transmisión a través de los alimentos. El recurso más exhaustivo para describir la carga de diarrea bacteriana y protozoaria en Estados Unidos es la Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet) mantenida por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) (v. tabla 366.4). FoodNet realiza una vigilancia activa basada en pruebas de laboratorio de 9 infecciones entéricas bacterianas y protozoarias transmitidas habitualmente por los alimentos. En los niños de 0-19 años en 2015, SNT era la más frecuente, seguida de *Campylobacter* y *Shigella*, y después de ECTS y *Cryptosporidium*. *Vibrio*, *Yersinia* y *Cyclospora* eran los menos frecuentes (tabla 366.5). Los niños menores de 5 años tienen la incidencia más elevada de enfermedad y los ancianos presentan la frecuencia más elevada de hospitalización y mortalidad. Solo el 5% de estas infecciones se asocian con brotes reconocidos.

Los agentes no infecciosos también pueden causar síntomas digestivos transmitidos por los alimentos debido al efecto tóxico directo de los alimentos (setas) o a contaminación (metales pesados) (tabla 366.6).

Brotes de diarrea. El Foodborne Disease Outbreak Surveillance System estadounidense cuantifica las infecciones entéricas asociadas con los brotes transmitidos por alimentos. En 2015, entre todos los grupos de edad, los norovirus eran los agentes más frecuentes (46%), seguidos de SNT (23%). Menos frecuentes eran *C. perfringens* (6%), ECTS (5%), *Campylobacter* (5%) y *S. aureus* (2%), seguidos con mucha menor frecuencia (cada uno el 1%) por *B. cereus*, *Clostridium botulinum*, *Shigella*, *Cryptosporidium*, *Yersinia*, *Listeria*, *Vibrio parahaemolyticus* y *Shigella*. Los brotes de patógenos entéricos propagados por contacto interpersonal directo se deben en la mayoría de los casos a norovirus y *Shigella* spp.; otros patógenos son SNT, rotavirus, *Giardia*, *Cryptosporidium*, *C. difficile* y *C. jejuni*.

Tabla 366.2 Etiologías de las gastroenteritis bacterianas

ETOLOGÍA	PERÍODO DE INCUBACIÓN	SÍGNOS Y SÍNTOMAS AGUDOS	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD	VEHÍCULO PRINCIPAL Y TRANSMISIÓN	FACTORES DE RIESGO	PRUEBA DIAGNÓSTICA DISPONIBLE COMERCIALMENTE
<i>Bacillus cereus</i> (toxina emética preformada)	1-6 h	Comienzo súbito de náuseas y vómitos intensos; puede haber diarrea	24 h	Suelo y agua	Arroz y carnes insuficientemente refrigeradas, cocinadas o fritas	No. Los laboratorios de referencia se utilizan para los brotes
<i>Bacillus cereus</i> (enterotoxinas formadas <i>in vivo</i>)	8-16 h	Retortijones abdominales, diarrea acusa; puede haber náuseas y vómitos	1-2 días	Suelo y agua	Cárne, guisos, salsas, salsa de vainilla	No. Los laboratorios de referencia se utilizan para los brotes
<i>Campylobacter jejuni</i>	1-5 días	Diarrea (el 10-20% de los episodios son prolongados), retortijones, fiebre y vómitos; diarrea sanguinolenta, bacteriemia, infecciones extraintestinales, diarrea grave en inmunodeprimidos	5-7 días (la veces >10 días), habitualmente autolimitada	Animales salvajes y domésticos y productos animales, incluidas las mascotas	Aves de corral crudas o poco cocinadas, leche no pasteurizada, agua superficial no tratada	Sí. Se requiere el coprocultivo (de rutina en muchos laboratorios, mientras que otros requieren una solicitud especial); PCR múltiple
Toxina de <i>Clostridium difficile</i>	Desconocido, puede aparecer semanas después de la interrupción del antibiótico	Diarrea acusa leve o moderada que puede progresar a una colitis seudomembranosa grave con toxicidad sistémica	Variable	Interpersonal (fecal-oral), sobre todo en centros sanitarios	Imunodepresión, enfermedad intestinal o cirugía, hospitalización prolongada, antibióticos	Sí. PCR, inmunoanálisis, citotoxicidad tisular
Toxina de <i>Clostridium perfringens</i>	8-16 h	Diarrea acusa, náuseas, retortijones abdominales; la fiebre es infrecuente	1-2 días	Entorno, intestinos humanos y animales con mal control de la temperatura	Carnes, aves de corral, salsas, alimentos secos o precocinados con mal control de la temperatura	No. Los laboratorios de referencia se utilizan para los brotes
<i>E. coli</i> enterohemorrágico (ECEH), incluido <i>E. coli</i> O157:H7 y otros <i>E. coli</i> productores de toxina Shiga (ECTS)	1-9 días (generalmente 3-4 días)	Diarrea acusa que se vuelve hemática en 1-4 días en ~40% de las infecciones; a diferencia de la disenteria, las heces hemáticas presentan un gran volumen y la fiebre/toxicidad son mínimas. Más habitual en niños <4 años	4-7 días	Alimentos y agua contaminados con heces de rumiantes; personas y animales infectados (fecal-oral); predominantemente países de altos recursos	Carnes de vacuno poco cocinada, especialmente hamburguesas, leche y zumos no pasteurizados, frutas crudas, zoológicos interactivos, natación recreativa, guarderías. Los fármacos antipropulsivos y antibióticos aumentan el riesgo de síndrome urémico hemolítico	Sí. Cultivo en agar sorbito-MacConkey, inmunoanálisis para O157:H7, o PCR para toxina Shiga [†]
<i>E. coli</i> enterotoxígeno (ECET)	1-5 días	Diarrea acusa, retortijones abdominales, algunos vómitos	3-7 días	Agua o alimentos contaminados con heces humanas	Lactantes y niños pequeños en PIBM y viajeros.	Sí. PCR múltiple [†] o laboratorio de referencia
<i>Salmonella</i> , no tifóidea	1-5 días	Diarrea (el 10-20% prolongada), retortijones, fiebre y vómitos; diarrea sanguinolenta, bacteriemia, infecciones extraintestinales, diarrea grave en inmunodeprimidos	5-7 días (la veces >10 días), habitualmente autolimitada	Aves de corral, ganado, reptiles, anfibios, aves	Ingesta de alimentos crudos o poco cocinados, manipulación inadequada de los alimentos, viajeros, inmunodepresión, anemia hemolítica, aclorhidria, contacto con animales infectados	Sí. Coprocultivo rutinario (de elección), PCR múltiple [†]
<i>Shigella</i> spp.	1-5 días (hasta 10 días para <i>S. dysenteriae</i> tipo 1)	Retortijones abdominales, fiebre, diarrea Comienza con heces acuosas que pueden ser la única manifestación o progresar a disenteria	5-7 días	Personas infectadas O superficies con contaminación fecal (fecal-oral)	Higiene y saneamiento deficientes, hacinamiento, viajeros, guarderías, VRH, prisioneros	Sí. Coprocultivo rutinario (de elección), PCR múltiple [†]

<i>Staphylococcus aureus</i> (enterotoxina preformada)	1-6 h	Comienzo súbito de náuseas y vómitos intensos Retortijones abdominales Puede haber diarrea y fiebre	1-3 días	Aves, mamíferos, productos lácteos y entorno	Carnes, patatas, ensaladas con huevo, pasteles de cremas no refrigeradas o inapropiadamente refrigeradas	No. Los laboratorios de referencia se utilizan para los brotes
<i>Vibrio cholerae</i> O1 y O139	1-5 días	Diarrea acuosa y vómitos que pueden ser profusos y causar una deshidratación intensa y el fallecimiento en horas	3-7 días	Agua y alimentos contaminados con heces humanas	Agua, pescados, mariscos, alimentos de venta callejera contaminados de contextos endémicos o epidémicos; grupo sanguíneo O, deficiencia de vitamina A	Sí. Coprocultivo (requiere medio TCBS especial, por lo que se debe notificar al laboratorio). La prueba rápida es útil en las epidemias, pero no informa de la sensibilidad ni del subtipo, por lo que no debería utilizarse para el diagnóstico rutinario
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	2-48 h	Diarrea acuosa, retortijones abdominales, náuseas, vómitos. La bacteriemia y las infecciones de las heridas son infrecuentes, sobre todo en pacientes de alto riesgo, p. ej., con hepatopatía y diabetes	2-5 días	Estuarios y entornos marinos; actualmente presenta una diseminación pandémica	Pescado o marisco poco cocinado o crudo	Sí. Coprocultivo. Requiere medio TCBS especial, por lo que se debe notificar al laboratorio. El cultivo estándar es aceptable para las heridas y la sangre
<i>Vibrio vulnificus</i>	1-7 días	Vómitos, diarrea, dolor abdominal. Bacteriemia e infecciones de las heridas, sobre todo en pacientes con hepatitis crónica (se presenta con shock séptico y lesiones cutáneas ampollosas hemorrágicas)	2-8 días	Estuarios y entornos marinos	Mariscos infracocinados o crudos, especialmente ostras, otros pescados contaminados y heridas abiertas expuestas al agua de mar	Sí. El coprocultivo requiere agar TCBS; avisar al laboratorio si se sospecha. Los medios estándar son aceptables para las heridas y los hemocultivos
<i>Yersinia enterocolitica</i> y <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	1-5 días	Diarrea (el 10-20% prolongada), retortijones, fiebre y vómitos; diarrea sanguinolenta, bacteriemia, infecciones extraintestinales, diarrea grave en inmunodeprimidos; seudoappendicitis sobre todo en niños mayores	5-7 días (a veces >10 días), habitualmente autolimitada	Productos porcinos, en ocasiones interpersonales y de animales a humanos, transmisión por el agua, transmisión por hemoderivados (puede multiplicarse durante la refrigeración)	Carne de cerdo infracocinada, manipulación inadequada de alimentos, leche no pasteurizada, tofu, agua contaminada, transfusión de una persona bacterémica, cirrosis, tratamiento quelante	Sí. Coprocultivo en medios y temperatura especiales. No se realiza en muchos laboratorios a menos que se solicite. Requiere medios especiales para crecer. Cuando es clínicamente relevante, se puede aislar a partir del vómito, la sangre, la faringe, los ganglios linfáticos, el líquido articular, la orina y la bilis

[†]Se dispone de análisis de PCR múltiple aprobados por la FDA, pero no suelen recomendarse para el diagnóstico en pacientes individuales por la incapacidad de determinar la sensibilidad a los antibióticos para guiar el tratamiento o definir la especie del microorganismo para la investigación de brotes.

Modificada de los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades: Diagnosis and management of foodborne illnesses, MMWR 53(RR-4):1-33, 2004.
FDA, Food and Drug Administration; PIBM, países con ingresos bajos y medios; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; TCBS, tiosulfato-citrato-sales biliares-sacarosa; VRH, varones que tienen relaciones homosexuales.

Tabla 366.3 | Etiologías de las gastroenteritis parasitarias

ETIOLOGÍA	PERÍODO DE INCUBACIÓN	SÍNTOMAS AGUDOS	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD	VEHÍCULO PRINCIPAL Y TRANSMISIÓN	FACTORES DE RIESGO	PRUEBA DIAGNÓSTICA DISPONIBLE COMERCIALMENTE
<i>Cryptosporidium</i>	1-11 días	Diarrea (por lo general acuosa), distensión abdominal, flatulencia, retortijones, mal absorción, pérdida de peso y fatiga. Los síntomas varían de intensidad. Las personas con SIDA o malnutrición tienen una enfermedad más grave	1-2 semanas; puede remitir y recidivar durante semanas o meses	Interpersonal (fecal-oral). Alimentos y agua contaminados (incluido el agua del suministro público y recreativo contaminado con heces humanas)	Lactantes de 6-18 meses que viven en contextos endémicos en PIMB, pacientes con SIDA, guarderías, ingesta de agua superficial no tratada, VRH, deficiencia de IgA	Solicitar un examen microscópico específico de las heces con tinciones especiales (la tinción con anticuerpos mediante fluorescencia directa es preferible a la tinción acidorresistente) para <i>Cryptosporidium</i> . El inmunoanálisis y la PCR son más sensibles que la microscopía
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	1-11 días	Igual que <i>Cryptosporidium</i>	Igual que <i>Cryptosporidium</i>	Productos frescos (bayas importadas, lechuga)	Viajeros, consumo de productos frescos importados de los trópicos	Examen microscópico específico de las heces para <i>Cyclospora</i> ; PCR múltiple [†] Puede requerir análisis del agua o de los alimentos
<i>Entamoeba histolytica</i>	2-4 sem	Inicio gradual de retortijones, diarrea acuosa y a menudo disentería con retortijones, pero raramente fiebre. Los síntomas pueden variar de intensidad con pérdida de peso. Puede producirse la disseminación al hígado y a otros órganos	Variável, puede ser prolongada (varias semanas a varios meses)	Transmisión fecal-oral. Cualquier alimento poco cocinado o alimentos contaminados por un manipulador enfermo después de cocinados; ingesta de agua	Personas que viven o viajan a PIMB, personas institucionalizadas, VRH	Microscopía de heces frescas en busca de quistes y parásitos en 3 muestras; el inmunoanálisis es más sensible; PCR múltiple [†] Serología para las infecciones extraintestinales
<i>Giardia intestinalis</i>	1-4 sem	Diarrea, retortijones estomacales, gas, pérdida de peso; la intensidad de los síntomas puede variar	2-4 sem	Cualquier alimento poco cocinado o alimentos contaminados por un manipulador enfermo después de cocinados; ingesta de agua	Excursionistas que beben agua superficial no filtrada, personas que viven o viajan a PIMB, VRH, deficiencia de IgA	Examen microscópico de las heces en busca de huevos y parásitos; pueden requerirse al menos 3 muestras; el inmunoanálisis es más sensible. PCR múltiple [†]

[†]Se dispone de análisis de PCR múltiple aprobados por la FDA.
IgA, inmunoglobulina A; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PIMB, países de ingresos bajos y medios; VRH, varones que tienen relaciones homosexuales.

Modificada de los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades: Diagnosis and management of foodborne illnesses, MMWR 53(RR-4):1-33, 2004.

Tabla 366.4 Incidencia de infecciones bacterianas y parasitarias transmitidas por alimentos en 2017 y variación porcentual respecto al promedio de incidencia anual de 2014-2016 según el patógeno en localizaciones de FoodNet*, 2014-2017†

PATÓGENO	N.º DE CASOS	INCIDENCIA§	2017 RESPECTO A 2014-2016	
			% DE VARIACIÓN¶	(IC 95%)
BACTERIAS				
Campylobacter	9.421	19,1	10	(2 a 18)
Salmonella	7.895	16,0	-5	(-11 a 1)
Shigella	2.132	4,3	-3	(-25 a 25)
E. coli productora de toxina Shiga**	2.050	4,2	28	(9 a 50)
Yersinia	489	1,0	166	(113 a 234)
Vibrio	340	0,7	54	(26 a 87)
Listeria	158	0,3	26	(2 a 55)
PARÁSITOS				
Cryptosporidium	1.836	3,7	10	(-16 a 42)
Cyclospora	163	0,3	489	(253 a 883)

*Connecticut, Georgia, Maryland, Minnesota, Nuevo México, Oregón, Tennessee y condados seleccionados en California, Colorado y Nueva York.

†Los datos de 2017 son preliminares.

§Por 100.000 habitantes.

¶Variación porcentual notificada como aumento o disminución.

**Para E. coli productora de toxina Shiga, se combinaron todos los serogrupos porque no se puede distinguir entre serogrupos con pruebas diagnósticas independientes del cultivo. Se excluyeron las notificaciones que solo eran positivas para toxina Shiga en laboratorios clínicos y que eran negativas para la toxina Shiga en un laboratorio de salud pública ($n = 518$). Cuando se incluyeron estas, la incidencia fue de 5,2, lo que supone un aumento del 57% (IC = 33-85%).

FoodNet, Foodborne Diseases Active Surveillance Network de los CDC; IC, intervalo de confianza.

De Marder EP, Griffin PM, Cieslak PR, et al: Preliminary incidence and trends of infections with pathogens transmitted commonly through food—foodborne diseases active surveillance network, 10 U.S. sites, 2006-2017, MMWR 67(11):324-328, 2018 (Table 1, p. 325).

Tabla 366.5 Exposición o situación asociada con patógenos causantes de diarrea

EXPOSICIÓN O SITUACIÓN	PATÓGENO(S)
TRANSMITIDOS POR ALIMENTOS	
Brotes transmitidos por alimentos en hoteles, cruceros, centros vacacionales, restaurantes, eventos con banquetes	Norovirus, Salmonella no tifoidea, Clostridium perfringens, Bacillus cereus, Staphylococcus aureus, Campylobacter spp., ECET, ECTS, Listeria, Shigella, Cyclospora cayetanensis, Cryptosporidium spp.
Consumo de leche o productos lácteos no pasteurizados	Salmonella, Campylobacter, Yersinia enterocolitica, toxina de S. aureus, Cryptosporidium y ECTS. Listeria pocas veces se asocia con diarrea, Brucella (queso de leche de cabra), Mycobacterium bovis, Coxiella burnetii
Consumo de carne o aves crudas o poco cocinadas	ECTS (vacuno), C. perfringens (vacuno, aves), Salmonella (aves), Campylobacter (aves), Yersinia (cerdo, gallinejas), S. aureus (aves) y Trichinella spp. (cerdo, carne de caza silvestre)
Consumo de frutas o zumos de frutas no pasteurizadas, verduras, verduras de hoja verde y brotes	ECTS, Salmonella no tifoidea, Cyclospora, Cryptosporidium, norovirus, hepatitis A y Listeria monocytogenes
Consumo de huevos poco cocinados	Salmonella, Shigella (ensalada de huevo)
Consumo de marisco crudo	Vibrio spp., norovirus, hepatitis A, Plesiomonas
EXPOSICIÓN O CONTACTO	
Nadar en agua dulce no tratada o beberla	Campylobacter, Cryptosporidium, Giardia, Shigella, Salmonella, ECTS, Plesiomonas shigelloides
Nadar en centros acuáticos recreativos con agua tratada	Cryptosporidium y otros patógenos potencialmente vehiculados por el agua cuando se mantienen unas concentraciones inadecuadas de desinfectantes
Asistencia sanitaria, cuidados crónicos, exposición o empleo en prisiones	Norovirus, Clostridium difficile, Shigella, Cryptosporidium, Giardia, ECTS, rotavirus
Asistencia o empleo en guarderías	Rotavirus, Cryptosporidium, Giardia, Shigella, ECTS
Tratamiento antimicrobiano reciente	C. difficile, Salmonella multirresistente
Viaje a países con escasos recursos	Escherichia coli (enteroagregativa, enterotoxigena, enteroinvasiva), Shigella, Salmonella tifoidea y no tifoidea, Campylobacter, Vibrio cholerae, Entamoeba histolytica, Giardia, Blastocystis, Cyclospora, Cystoisospora, Cryptosporidium
Exposición a mascotas domésticas con diarrea	Campylobacter, Yersinia
Exposición a heces porcinas en ciertas partes del mundo	Balantidium coli
Contacto con aves o reptiles jóvenes	Salmonella no tifoidea
Visita a una granja o zoológico interactivo	ECTS, Cryptosporidium, Campylobacter
EXPOSICIÓN O SITUACIÓN	
Grupo de edad	Rotavirus (6-18 m de edad), Salmonella no tifoidea (lactantes desde el nacimiento a los 3 m y adultos >50 años con antecedentes de aterosclerosis), Shigella (1-7 años), Campylobacter (adultos jóvenes)
Inmunodepresión subyacente	Salmonella no tifoidea, Cryptosporidium, Campylobacter, Shigella, Yersinia
Hemocromatosis o hemoglobinopatía	Y. enterocolitica, Salmonella
SIDA, tratamientos inmunosupresores	Cryptosporidium, Cyclospora, Cystoisospora, microsporidios, complejo Mycobacterium avium-intracellulare, citomegalovirus
Contacto anal-genital, oral-anal o digital-anal	Shigella, Salmonella, Campylobacter, E. histolytica, Giardia lamblia, Cryptosporidium

ECET, Escherichia coli enterotoxigena; ECTS, Escherichia coli productora de toxina Shiga.

De Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al: 2017 Infectious Diseases Society for America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea, Clin Infect Dis 65(12):e45-80, 2017 (Table 2, p. e48).

Tabla 366.6 | Enfermedades no infecciosas vehiculadas por alimentos

ETIOLOGÍA	PERÍODO DE INCUBACIÓN	SÍGNOS Y SÍNTOMAS	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD	ALIMENTOS ASOCIADOS	PRUEBAS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
Antimonio	5 min-8 h, por lo general <1 h	Vómitos, sabor metálico	Generalmente autolimitada	Recipiente metálico	Identificación del metal en la bebida o alimento	Tratamiento de soporte
Arsénico	Pocas horas	Vómitos, cólico, diarrea	Varios días	Alimento contaminado	Oína Puede causar eosinofilia	Lavado gástrico, BAL (dimercaprol)
Cadmio	5 min-8 h, por lo general <1 h	Náuseas, vómitos, mialgia, aumento de la salivación, dolor de estómago	Generalmente autolimitada	Pescado, ostras, almejas, langosta, cereales, cacaheutes	Identificación del metal en el alimento	Tratamiento de soporte
Ciguatera (intoxicación por pescado)	2-6 h	GI: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea	Días a semanas o meses	Variedad de pescados de gran arrecife: mero, pargo, corona y barracuda (más frecuente)	Radioanálisis de toxina en el pescado o una historia compatible	Tratamiento de soporte, manitol i.v. Los niños son más vulnerables
	3 h 2-5 días	Neurológicos: parestesias, inversión de calor o frío, dolor, debilidad Cardiovasculares: bradicardia, hipotensión, aumento de anomalías de la onda T				
Cobre	5 min-8 h, por lo general <1 h	Náuseas, vómitos, vómito de color azul o verde	Generalmente autolimitada	Recipiente metálico	Identificación del metal en la bebida o alimento	Tratamiento de soporte
Mercurio	1 semana o más	Entumecimiento, debilidad de piernas, parálisis espástica, alteración de la visión, ceguera, coma Las mujeres embarazadas y el feto en desarrollo son especialmente vulnerables	Puede ser prolongada	Pescado expuesto a mercurio orgánico, cereales tratados con fungicidas de mercurio	Ánalisis de sangre, cabello	Tratamiento de soporte
Toxinas de hongos de acción corta (museíno, muscarina, psilocibina, Coprinus atramentarius, ácido iboténico)	<2 h	Vómitos, diarrea, confusión, trastornos visuales, salivación, diaforesis, alucinaciones, reacción de tipo disulfiram, confusión, trastornos visuales	Autolimitada	Setas silvestres (cocinarlas puede no destruir estas toxinas)	Síndrome típico y seta identificada o demostración de la toxina	Tratamiento de soporte
Toxinas de hongos de acción prolongada (amanitina)	4-8 h diarrea; 24-48 h insuficiencia hepática	Diarrea, espasmos abdominales que culminan en insuficiencia hepática y renal	A menudo mortal	Setas	Síndrome típico y seta identificada o demostración de la toxina	Tratamiento de soporte, potencialmente mortal, puede requerir soporte vital
Intoxicación por nitrito	1-2 h	Náuseas, vómitos, cianosis, cefalea, mareos, debilidad, pérdida de conciencia, sangre de color chocolate-pardo	Generalmente autolimitada	Carnes curadas, cualquier alimento contaminado, espinacas expuestas a una excesiva nitrificación	Ánalisis del alimento, sangre	Tratamiento de soporte, azul de metileno
Pesticidas (organofosfatos o carbamatos)	Pocos minutos o pocas horas	Náuseas, vómitos, espasmos abdominales, diarrea, cefalea, nerviosismo, visión borrosa, sacudidas, convulsiones, salivación y miosis	Generalmente autolimitada	Cualquier alimento contaminado	Ánalisis del alimento, sangre	Atropina; 2-PAM (pralidoxima) cuando la atropina no controla los síntomas, rara vez necesario en intoxicación por carbamato

Pez globo (tetrodotoxina)	<30 min	Parestesias, vómitos, diarrea, dolor abdominal, parálisis ascendente, insuficiencia respiratoria	Muerte generalmente en 4-6 h	Pez globo	Detección de tetrodotoxina en el pescado	Potencialmente mortal, puede requerir soporte respiratorio
Escombroide (histamina)	1 min-3 h	Rubefacción, erupción, sensación de quemazón en la piel, boca y faringe, mareos, urticaria, parestesias	3-6 h	Pescado: atún rojo, atún, bonito, caballa, pez vela, pez escalar y mahi	Demostración de histamina en alimento o diagnóstico clínico	Tratamiento de soporte, antihistamínicos
Toxinas de mariscos (diarreica, neurotóxica, amnésica)	Intoxicación diareica por marisco 30 min-2 h	Náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal acompañados de escalofríos, cefalea y fiebre	Horas a 2-3 días	Ciertos mariscos, principalmente mejillones, ostras, vieiras y mariscos de la costa de Florida y del golfo de México	Detección de la toxina en el marisco; cromatografía líquida de alta presión	Tratamiento de soporte, generalmente autolimitado
	Intoxicación neurotóxica por marisco: pocos minutos a horas	Hormigueo y entumecimiento de labios, lengua y faringe, mialgias, mareos, inversión de la sensación de frío y calor, diarrea y vómitos Vómitos, diarrea, dolor abdominal y problemas neurológicos como confusión, amnesia, desorientación, convulsiones y coma	Días	Vieiras, mejillones, almejas, berberechos	Detección de toxina en alimento o agua en donde se localiza el pescado; cromatografía líquida de alta presión	Las personas de edad avanzada son especialmente sensibles a este cuadro
Toxinas de mariscos (intoxicación paralítica por mariscos)	30 min-3 h	Diarrea, náuseas, vómitos que llevan a parestesias de la boca, labios, debilidad, distasia, disfonía, parálisis respiratoria	Generalmente autolimitada	Alimentos secos (p. ej., leche deshidratada, harina, levadura, preparados para bocadillos) contaminados con insecticidas y rodenticidas que contienen NaF	Analís del vómito o lavados gástricos Analís del alimento	Potencialmente mortal, puede requerir soporte respiratorio
Fluoruro de sodio	Pocos minutos a 2 h	Sabor salado o jabonoso, entumecimiento de la boca, vómitos, diarrea, pupilas dilatadas, espasmos, palidez, shock, colapso	Varios días	Alimento contaminado	Analís del vómito o lavados gástricos	Tratamiento de soporte
Talio	Pocas horas	Náuseas, vómitos, diarrea, parestesias dolorosas, polineuropatía motora, pérdida de pelo	Generalmente autolimitada	Orina, pelo	Analís del alimento	Tratamiento de soporte
Estaño	5 min-8 h, por lo general <1 h	Náuseas, vómitos, diarrea	Generalmente autolimitada	Recipientes metálicos	Analís del alimento	Tratamiento de soporte
Vomitoxina	Pocos minutos a 3 h	Náuseas, cefalea, dolor abdominal, vómitos	Generalmente autolimitada	Cereales como trigo, maíz, cebada	Analís del alimento	Tratamiento de soporte
Zinc	Pocas horas	Retortijones estomacales, náuseas, vómitos, diarrea, mialgias	Generalmente autolimitada	Recipientes metálicos	Analís de alimento, sangre y heces, saliva u orina	Tratamiento de soporte

BAL, lavado broncoalveolar; GI, gastrointestinal.
De los Centers for Disease Control and Prevention: Diagnosis and management of foodborne illnesses, MMWR 53(RR-4):1-33, 2004.

Diarrea nosocomial. *C. difficile* es la causa más frecuente de infección nosocomial en Estados Unidos. Las enfermedades graves se producen sobre todo en caso de factores predisponentes (p. ej., antibióticos recientes, supresión del ácido gástrico, inmunosupresión, enfermedades concurrentes gastrointestinales). A diferencia de los adultos, las tasas de colostomía y de mortalidad intrahospitalaria no han aumentado en los niños a pesar del incremento de las tasas de infección por *C. difficile* adquirida en la comunidad o en el hospital, lo que sugiere que puede ser menos patógeno en los niños. Además, las tasas elevadas de estado de portador asintomático (y de presencia de la toxina) en los niños menores de 2 años crean una incertidumbre diagnóstica, por lo que las pruebas y el tratamiento deberían reservarse para los pacientes con datos clínicos que lo respalden (v. [tabla 366.2](#)).

Transmisión zoonótica. Muchos patógenos diarreicos se adquieren a partir de reservorios animales (v. [tablas 366.1 a 366.3 y 366.5](#)). La capacidad de SNT de transmisión transovárica en gallinas permite la infección de huevos pasteurizados de grado A intactos, lo que es una fuente de brotes a gran escala. Aunque *Campylobacter* es prevalente en las aves, su menor potencial para causar brotes se ha atribuido a su ausencia de diseminación transovárica en gallinas y a unos requisitos exigentes de crecimiento, lo que limita su capacidad de replicarse en los alimentos. Por otra parte, *Campylobacter* tiene un amplio reservorio en los animales domésticos y salvajes y sigue siendo una causa principal de enfermedades bacterianas transmitidas por alimentos en los países industrializados, habitualmente por el consumo de carne de pollo o de vacuno y leche contaminadas. La ubicuidad de su reservorio animal también ha provocado una amplia contaminación de las aguas superficiales, que ha causado diarrea en excursionistas y campistas que han bebido de arroyos, estanques y lagos en espacios naturales. La predilección de ECTS por causar una colonización intestinal asintomática en animales rumiantes explica por qué los productos lácteos no pasteurizados, las frutas recolectadas de campos donde pasta el ganado y las hamburguesas poco cocinadas son vehículos habituales. El principal reservorio animal de *Yersinia* es el cerdo, por lo que la ingestión de productos porcinos crudos o poco cocinados es un factor de riesgo importante. Las mascotas pueden ser la fuente de SNT (aves jóvenes, anfibios y reptiles asintomáticos), *Campylobacter* y *Yersinia* (cachorros de perro y de gato que suelen tener diarrea).

Estacionalidad. La estacionalidad proporciona una pista para implicar a patógenos específicos, aunque los patrones pueden diferir en los climas tropicales y templados. Los rotavirus y los norovirus presentan un pico en las estaciones frías, mientras que las infecciones entéricas por adenovirus se producen durante todo el año, con un cierto incremento estival. *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter* prefieren un clima cálido, mientras que la tendencia de *Yersinia* a tolerar el frío motiva una estacionalidad invernal, con una prevalencia mayor en países septentrionales y la capacidad de sobrevivir en hemoderivados contaminados durante la refrigeración.

EPIDEMIOLOGÍA EN PAÍSES DE RENTA PER CÁPITA BAJA E INTERMEDIA

El estudio GEMS (Global Enteric Multicenter Study) evaluó a niños menores de 5 años de 7 países de renta per cápita baja en África subsahariana y en el sur de Asia que solicitaron asistencia sanitaria por diarrea moderada-grave ([fig. 366.1](#)). Aunque se identificó una amplia gama de patógenos, la mayoría de los episodios de diarrea moderada-grave se atribuyeron a cuatro microorganismos: rotavirus, *Cryptosporidium*, *Shigella* y ECET productora de toxina termoestable (TE) sola o en combinación con toxina termolábil (TL), por lo que se denominó ECET-TE, y, en menor medida, adenovirus 40 y 41. Por otra parte, varios agentes etiológicos que son causas frecuentes de GEA en entornos de altos recursos son notables por su baja frecuencia en entornos con recursos limitados: SNT, ECTS, norovirus y toxina de *C. difficile*. Los tres agentes que se asocian con la mayoría de fallecimientos en niños menores de 5 años son rotavirus (29%), *Cryptosporidium* (12%) y *Shigella* (11%). El estudio MAL-ED (Etiology, Risk Factors, and Interactions of Enteric Infections and Malnutrition and the Consequences for Child Health and Development Project) evaluó los casos menos graves de diarrea extrahospitalaria. Las causas virales predominaban (36,4% de la incidencia global), pero *Shigella* tenía la incidencia atribuible individual más elevada (26,1 episodios atribuibles por 100 niños-años).

Factores de riesgo del huésped

La mayoría de los patógenos presentan una predilección en función de la edad. La incidencia de rotavirus y SNT es máxima en lactantes. La shigelosis tiene un pico en niños de 1-4 años, mientras que *Campylobacter* y *Cryptosporidium* presentan una distribución bimodal, con el máximo número de casos descritos en lactantes y niños pequeños y un pico secundario

en adolescentes y adultos jóvenes. *V. cholerae* pandémico y *S. dysenteriae* tipo 1 producen unas tasas de ataque y una mortalidad elevadas en todos los grupos de edad y suelen afectar a personas desplazadas en contextos de emergencias. Algunos patógenos (p. ej., SNT, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia* y *Cryptosporidium*) son más frecuentes y más graves cuando el huésped está inmunodeprimido o malnutrido.

Otros factores de riesgo de GEA son la inmunodeficiencia, el sarampión, la malnutrición y la ausencia de lactancia materna exclusiva o predominante. La malnutrición aumenta varias veces el riesgo de diarrea y de mortalidad asociada, mientras que el retraso del crecimiento moderado o grave incrementa la probabilidad de mortalidad asociada a diarrea. La fracción de tales muertes por diarrea infecciosa que son atribuibles a deficiencias nutricionales varía con la prevalencia de las deficiencias; las fracciones atribuibles más elevadas se dan en África subsahariana, sur de Asia y Latinoamérica andina. Los riesgos son especialmente altos con la malnutrición, en particular cuando se asocia con deficiencia de micronutrientes. La deficiencia de vitamina A es responsable de 157.000 fallecimientos por diarrea, sarampión y paludismo. La deficiencia de zinc provoca unas 116.000 muertes por diarrea y neumonía. En la [tabla 366.7](#) se resumen algunos de los factores de riesgo más importantes asociados a la diarrea infantil en su conjunto, sobre todo en presencia de deficiencia de micronutrientes.

PATOGENIA DE LA DIARREA INFECCIOSA

Las propiedades intrínsecas del microorganismo ayudan a definir el modo de transmisión y el periodo de incubación ([tabla 366.8](#)). Los enteropatógenos que son infecciosos en inóculos pequeños (*Shigella*, ECTS, norovirus, rotavirus, *G. intestinalis*, *Cryptosporidium* spp., *C. difficile*, *E. histolytica*) se transmiten con facilidad por contacto interpersonal a través de la vía fecal-oral. Los patógenos con dosis infecciosas más grandes, como el cólera, SNT, ECET y *Campylobacter*, suelen requerir una transmisión a través de alimentos o del agua (v. [tablas 366.1 a 366.3](#)). Los patógenos que producen toxinas preformadas (*S. aureus*, toxina emética de *B. cereus*) tienen períodos de incubación más cortos (1-6 h) frente a las 8-16 h de los que deben elaborar enterotoxinas *in situ* (p. ej., enterotoxina de *C. perfringens* y *B. cereus*). Se observan períodos de incubación de 1-5 días con los patógenos que se adhieren al epitelio y elaboran enterotoxinas (p. ej., *V. cholerae*, ECET) o citotoxinas (p. ej., *S. dysenteriae* tipo 1 y ECTS) o con los que invaden y alteran el epitelio intestinal (*Shigella*, SNT, *Campylobacter* y *Yersinia*). La necesidad de los protozoos de realizar un ciclo vital para desencadenar procesos patogénicos da lugar a un periodo de incubación más amplio. Otras propiedades que afectan a la transmisibilidad son la biodisponibilidad, conferida por una diseminación fecal copiosa y/o prolongada, una infectividad amplia en el ambiente y una resistencia a la desinfección (factores que presentan los norovirus y *Cryptosporidium*), o un reservorio ambiental o animal extenso (p. ej., *Campylobacter*). La capacidad de evitar la vigilancia inmunitaria mediante cambios antigenicos frecuentes (p. ej., norovirus) o una gran diversidad de serotipos (p. ej., *Shigella*) mantiene una población de huéspedes susceptibles.

La GEA viral causa una infección citolítica de los extremos de las vello-sidades del intestino delgado que provoca una menor absorción de agua, una malabsorción de disacáridos, inflamación y activación de citocinas. La proteína NSP4 de rotavirus actúa como una enterotoxina viral que provoca una diarrea secretora. Además, los rotavirus activan el sistema nervioso entérico, lo que disminuye el vaciado gástrico y aumenta la motilidad intestinal. Existe una susceptibilidad genética a la infección tanto por rotavirus como por norovirus que está mediada por los antígenos de grupo histosanguíneo en la superficie de las células epiteliales y en las secreciones mucosas ([fig. 366.2](#)).

Los patógenos que se manifiestan sobre todo como una diarrea secretora se adhieren a la superficie del epitelio y estimulan la secreción de agua y electrolitos mediante la activación de la adenilato ciclase y el aumento del AMPc intracelular (*V. cholerae* y ECET productora de toxina termolábil) y/o del GMpc (ECET productora de toxina termoestable) ([figs. 366.3 y 366.4](#)). El fenotipo diarréogeno de *C. difficile* se atribuye a la producción de toxinas A (una enterotoxina) y B (una enterotoxina y citotoxina). *C. difficile* NAP1 hipervirulento y epidémico también sintetiza una toxina binaria, que puede fomentar la colonización y aumentar la producción de toxina.

Shigella, SNT, *Campylobacter* y *Yersinia* poseen un fenotipo invasivo y causan diarrea por diversos mecanismos que suelen implicar la producción de citocinas inflamatorias con o sin la producción asociada de toxinas ([fig. 366.5](#)). La patogénesis de *Shigella* (la causa más frecuente de disentería bacilar) se ha caracterizado con gran detalle. Después de la invasión, *Shigella* induce una destrucción e inflamación extensas del epitelio intestinal, con aparición de úlceras y microabscesos que se manifiestan con heces diarreicas que contienen sangre y pus. La producción de enterotoxinas contribuye a la

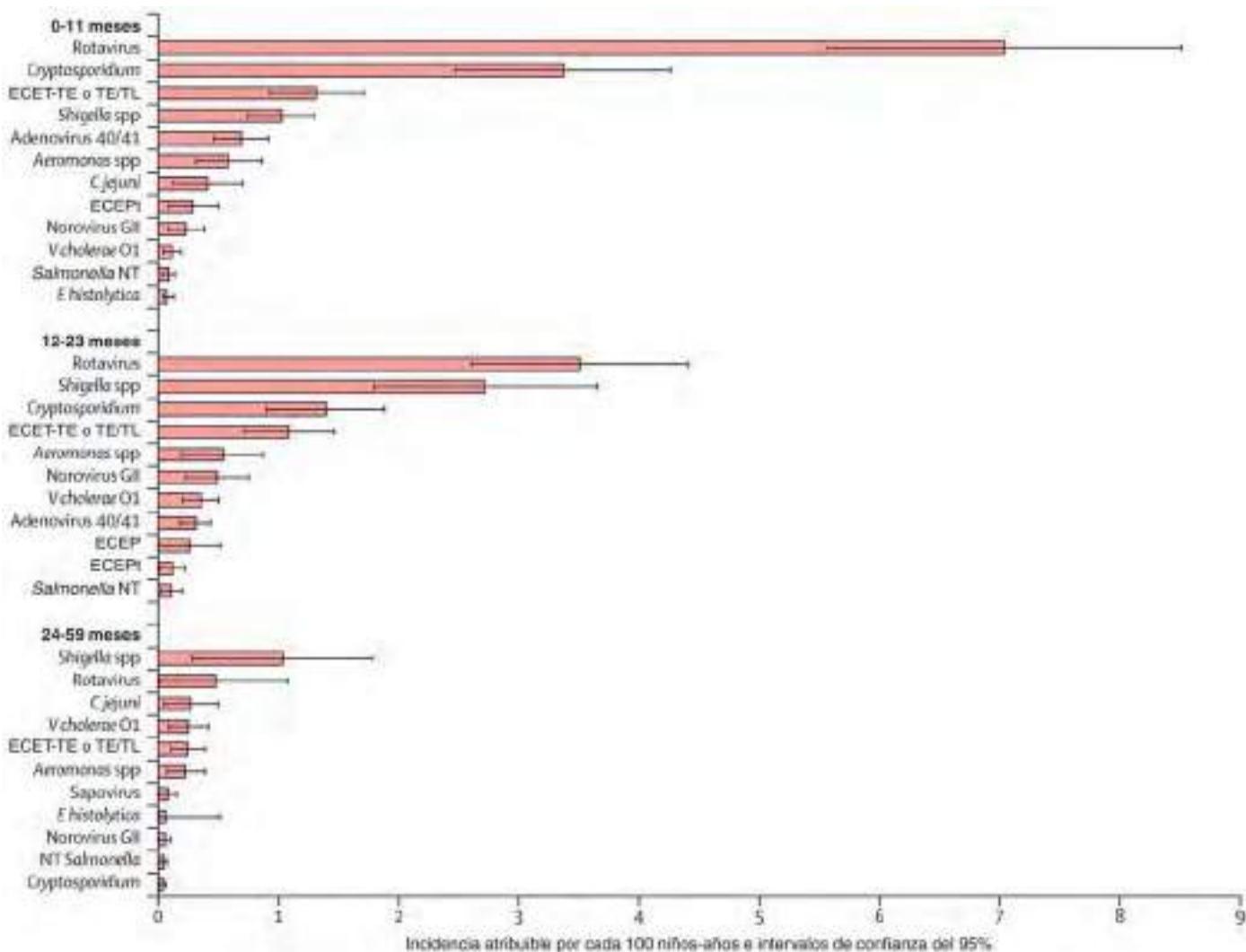


Fig. 366.1 Incidencia atribuible de diarrea moderada a grave en función del patógeno por cada 100 niños/año por estratos de edad combinando todas las localizaciones. Las barras muestran las tasas de incidencia y las barras de error muestran los intervalos de confianza del 95%. ECEP, *E. coli* enteropatógena; ECET, enterotoxígena; NT, no tifoidea; TE, toxina termoestable; TL, toxina termolábil. (Modificada de Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, et al: Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries [the Global Enteric Multicenter Study, GEMS]: a prospective, case-control study, Lancet 382[9888]:209-222, 2013, Fig. 4.)

diarrea secretora, que se puede observar en fases precoces de la shigelosis o como única manifestación. Un único serotipo de *Shigella*, *S. dysenteriae* tipo 1, elabora la toxina Shiga, que aumenta la gravedad de la enfermedad y es responsable del desarrollo del síndrome urémico hemolítico (SUH).

Los esporozoítos de *Cryptosporidium* liberados de quistes ingeridos penetran en las células epiteliales intestinales y se transforman en trofozoítos en el ambiente intracelular, pero extracitoplasmico. Después de su multiplicación asexual y su desarrollo sexual, se liberan en el colon como oocistos infecciosos capaces de causar autoinfección. Los factores del huésped, en particular la función de los linfocitos T, desempeñan un papel crucial en la gravedad de la enfermedad. Los quistes de *Cyclospora* no son infecciosos en las heces recién expulsadas, sino que deben esporular en el ambiente durante 1-2 semanas para convertirse en infecciosos; suelen transmitirse a través de productos y agua contaminados (v. tabla 366.4).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DIARREA

Hallazgos generales. La diarrea suele definirse como la evacuación de al menos tres defecaciones anormalmente blandas o líquidas diarias. La expulsión frecuente de heces formadas no es diarrea, como tampoco lo es la expulsión de heces blandas o pastosas de los lactantes que reciben lactancia materna. Las pistas clínicas sobre la posible etiología de la gastroenteritis se indican en la tabla 366.9.

Muchas guías previas dividían a los pacientes en subgrupos con una deshidratación leve (3-5%), moderada (6-9%) y grave ($\geq 10\%$). Sin embargo, es difícil distinguir entre la deshidratación leve y moderada a partir solo de

los signos clínicos. Por tanto, la mayoría de las guías actuales combinan la deshidratación leve y moderada y simplemente utilizan los grados de deshidratación nula, cierta y grave. Los signos individuales que mejor predicen la deshidratación son el tiempo de llenado capilar prolongado > 2 s, la turbidez cutánea anómala, la hiperpnea (respiración rápida y profunda sugestiva de acidosis), la sequedad de las mucosas, la alacrimia y el aspecto general (incluido el nivel de actividad y la sed). La probabilidad de deshidratación se incrementa con el aumento del número de signos. La taquicardia, la alteración del nivel de conciencia y la frialdad de las extremidades con o sin hipotensión sugieren una deshidratación grave.

Diarrea viral. Los síntomas de GEA por rotavirus suelen comenzar con vómitos seguidos por la expulsión frecuente de heces acuosas no sanguinolentas, asociados a fiebre en alrededor de la mitad de los casos (v. tabla 366.1). La diarrea carece de leucocitos fecales, pero las heces contienen moco en el 20% de los casos. La recuperación con resolución completa de los síntomas sucede producirse en 7 días. Aunque se observa una malabsorción de disacáridos en el 10-20% de los episodios, pocas veces es clínicamente significativa.

Otros agentes virales causan síntomas similares y no se pueden distinguir de rotavirus en función de los hallazgos clínicos. En el contexto de un brote, el patrón de un periodo de incubación breve (12-48 h), una duración breve de la enfermedad y el agrupamiento de los casos son características compartidas por los calicivirus y las toxinas bacterianas preformadas. Sin embargo, a diferencia de las toxinas preformadas, los calicivirus causan infecciones secundarias, que confirman la contagiosidad del brote. Las enfermedades diarreicas causadas por adenovirus entéricos tienden a ser

Tabla 366.7 Factores de riesgo demostrados con relaciones biológicas directas con la diarrea: riesgos relativos u *odds ratio* e intervalos de confianza del 95%

	MORBILIDAD POR DIARREA	MORTALIDAD POR DIARREA
Ausencia de lactancia materna (0-5 m)	RR = 2,7 (1,7-4,1) comparado con lactancia materna exclusiva	RR = 10,5 (2,8-39,6) comparado con lactancia materna exclusiva
Ausencia de lactancia materna (6-23 m)	RR = 1,3 (1,1-1,6) comparado con lactancia materna exclusiva	RR = 2,2 (1,1-4,2) comparado con lactancia materna exclusiva
Peso bajo	(comparado con ≥ 2 ZPE)	(comparado con ≥ 1 ZPE)
-2 a ≤ 1 ZPE		OR = 2,1 (1,6-2,7)
-3 a ≤ 2 ZPE	RR = 1,2 (1,1-1,4)	OR = 3,4 (2,7-4,4)
≤ 3 ZPE		OR = 9,5 (5,5-16,5)
Retraso del crecimiento estatural		
-2 a ≤ 1 ZTE		OR = 1,2 (0,9-1,7)
-3 to ≤ 2 ZTE		OR = 1,6 (1,1-2,5)
< -3 ZTE		OR = 4,6 (2,7-14,7)
Emaciado		
-2 a ≤ 1 ZPT		OR = 1,2 (0,7-1,9)
-3 to ≤ 2 ZPT		OR = 2,9 (1,8-4,5)
≤ 3 ZPT		OR = 6,3 (2,7-14,7)
Deficiencia de vitamina A (frente a no deficiente)		RR = 1,5 (1,3-1,8)
Deficiencia de zinc (frente a no deficiente)	RR = 1,2 (1,1-1,2)	RR = 1,2 (1,0-1,6)

OR, *odds ratio*; RR, riesgo relativo; ZPE, puntuación Z de peso para la edad; ZPT, puntuación Z de peso para la talla; ZTE, puntuación Z de talla para la edad.
Modificada de Walker CL, Rudan I, Liu L, et al: Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea, *Lancet* 381:1405-1416, 2013.

Tabla 366.8 Comparación de tres mecanismos patogénicos generales de infección entérica

PARÁMETRO	TIPO DE INFECCIÓN		
	I	II	III
Mecanismo	No inflamatoria (enterotoxina o adherencia/invasión superficial)	Inflamatoria, destrucción epitelial (invasión, citotoxina)	Penetrante
Localización	Intestino delgado proximal	Colon	Intestino delgado distal
Enfermedad	Diarrea acuosa	Disentería	Fiebre entérica
Examen de las heces	Ausencia de leucocitos fecales ↑ leve o nula de lactoferrina	Leucocitos polimorfonucleares fecales ↑↑ lactoferrina	Leucocitos mononucleares fecales
Ejemplos	<i>Vibrio cholerae</i> ECET <i>Clostridium perfringens</i> <i>Bacillus cereus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> También: <i>Giardia intestinalis</i> <i>Rotavirus</i> Norovirus <i>Cryptosporidium</i> spp. ECEP, ECEA <i>Cyclospora cayetanensis</i>	<i>Shigella</i> ECEI ECTS SNT <i>Vibrio parahaemolyticus</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Entamoeba histolytica</i> *	<i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Salmonella typhi</i> , <i>S. paratyphi</i> y ocasionalmente SNT, <i>Campylobacter</i> y <i>Yersinia</i>

*Aunque la disentería amebiana implica inflamación tisular, los leucocitos suelen ser picnóticos o estar ausentes, al haber sido destruidos por las amebas virulentas.

†Aunque estos patógenos no son habitualmente enterotóxicos, suelen alterar la fisiología intestinal por adherencia, entrada en las células superficiales, inducción de citocinas o toxinas que inhiben la función celular.

Modificada de Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: *Principles and practices of infectious diseases*, ed 7, Philadelphia, 2010, Churchill Livingstone.

ECEA, *E. coli* enteroaggregativa; ECEI, *E. coli* enteroinvasiva; ECEP, *E. coli* enteropatógena; ECET, *E. coli* enterotoxígena; ECTS, *E. coli* productora de toxina Shiga; SNT, *Salmonella* no tifoidea.

más prolongadas que las de rotavirus (7-10 días), mientras que los astrovirus se asocian a una evolución más corta (~ 5 días), por lo general sin vómitos significativos.

Diarrea bacteriana. Aunque existe un solapamiento considerable, la fiebre $> 40^{\circ}\text{C}$, la presencia de sangre evidente en las heces, el dolor abdominal, la ausencia de vómitos antes del inicio de la diarrea y una frecuencia elevada de las defecaciones ($> 10/\text{día}$) son más frecuentes con los patógenos

bacterianos (v. [tablas 366.2 y 366.9](#)). Aunque la fiebre alta y la presencia de sangre evidente en las heces suelen estar ausentes en la enteritis bacteriana, su presencia indica una probabilidad elevada de una etiología bacteriana. Los agentes bacterianos clásicos (SNT, *Shigella*, *Campylobacter* y *Yersinia*) producen cinco síndromes.

- La diarrea aguda es la presentación más frecuente y puede acompañarse de fiebre y vómitos. Se puede observar una bacteriemia asintomática

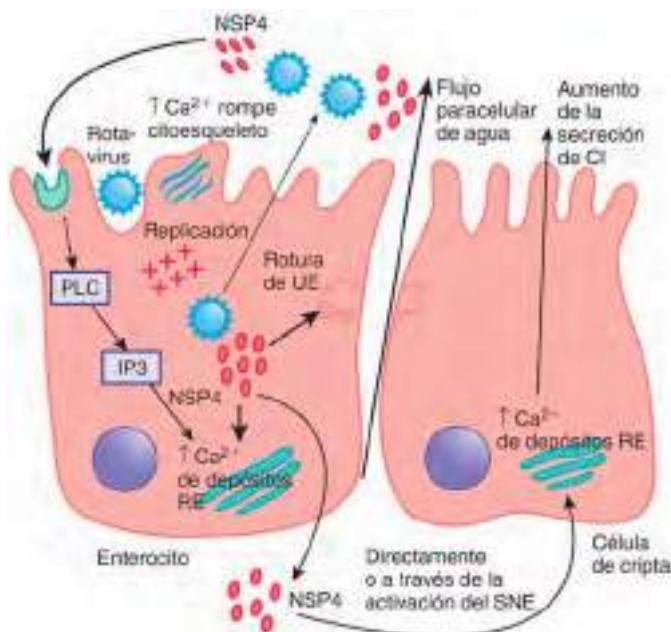


Fig. 366.2 Patogenia de la infección y diarrea por rotavirus. NSP4, proteína no estructural 4; PLC, fosfolipasa C; RE, retículo endoplásmico; SNE, sistema nervioso entérico; UE, unión estrecha. (Modificada de Ramig RF: Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection, J Virol 78:10213–10220, 2004.)

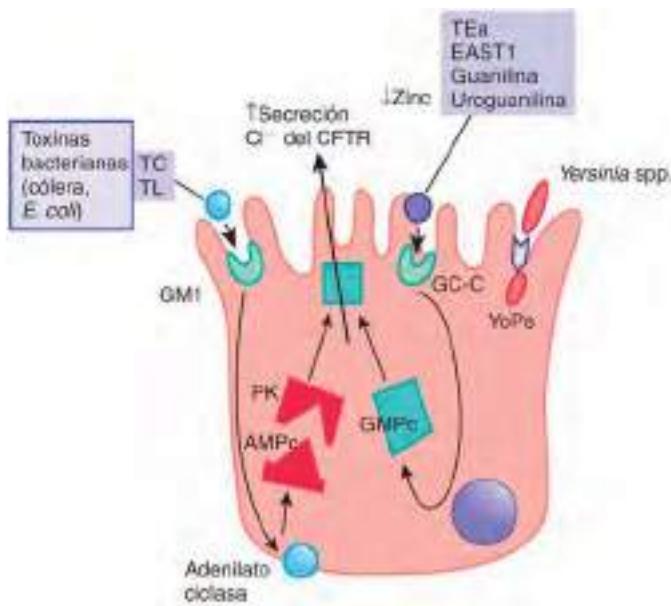


Fig. 366.3 Mecanismo de la diarrea secretora y penetrante. AMPc, adenosina monofosfato cíclico; CFTR, regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística a través del que se secreta el cloruro; EAST 1, toxina termoestable 1 de *E. coli* enteroaggregativa; GC-C, guanilato ciclasa, el receptor transmembrana para TEa y otras toxinas; GM1, gangliósido que contiene un residuo de ácido siálico y actúa como receptor de TC y de TL; GMPc, guanosina monofosfato cíclico; PK, proteína cinasa; TC, toxina del cólera; TEa, toxina termoestable a; TL, toxina termolábil; YoPs, proteínas externas de *Yersinia* que alteran las funciones de la célula huésped para favorecer la enfermedad. (Modificada de Thapar M, Sanderson IR: Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries, Lancet 363:641–653, 2004; y Montes M, DuPont HL: Enteritis, enterocolitis and infectious diarrhea syndromes. En Cohen J, Powderly WG, Opal SM, et al, editors: Infectious diseases, ed 2, London, 2004, Mosby, pp. 31–52.)

asociada con la GEA por SNT no complicada en niños por lo demás sanos menores de 2 años que viven en países industrializados.

2. La diarrea hemática o la disentería franca suele estar causada por *Shigella*. La disentería suele estar precedida por diarrea acuosa, que suele ser la única manifestación clínica de una infección leve. La progresión a disentería indica colitis y puede producirse en horas o días. Los pacientes con una infección grave pueden presentar más de 20 deposiciones disentéricas diarias. Las enfermedades disentéricas debidas a *Campylobacter* se han confundido con la enfermedad inflamatoria intestinal.
3. La enfermedad no focal invasiva (**fiebre entérica**) es una enfermedad febril asociada con bacteriemia sin infección localizada. La diarrea puede ser mínima o ausente. Aunque la fiebre entérica suele deberse a *S. typhi* o *paratyphi* A y B, puede producirse por la diseminación sistémica de los enteropatógenos bacterianos clásicos. Aunque la fiebre entérica causada por *S. typhi* o *paratyphi* A y B afecta sobre todo a niños de edad preescolar y escolar en países endémicos, otros enteropatógenos bacterianos son la causa más frecuente de enfermedad en lactantes (sobre todo menores de 3 meses), inmunodeprimidos y niños malnutridos. Otros factores de riesgo adicionales son la anemia hemolítica y las lesiones intravasculares para SNT y la sobrecarga de hierro, la cirrosis y el tratamiento quelante para la sepsis por *Yersinia*. Los clones específicos de SNT que han surgido en África subsahariana descritos antes causan enfermedades de tipo fiebre entérica, a menudo en ausencia de GEA. La sepsis por *Shigella* es infrecuente y se observa con más frecuencia en huéspedes malnutridos e inmunodeprimidos.
4. Las invasiones extraintestinales invasivas pueden deberse a invasión local o a una diseminación bacteriémica (tabla 366.10). Entre los ejemplos de invasión local, se incluyen la adenitis mesentérica, la apendicitis y, en raras ocasiones, la colecistitis, la trombosis venosa mesentérica, la pancreatitis, así como los abscesos hepáticos o esplénicos. La diseminación bacteriémica puede causar neumonía, osteomielitis, meningitis (3 cuadros que son más frecuentes con SNT), abscesos, celulitis, artritis séptica y endocarditis. *Shigella* puede causar infecciones contiguas no invasivas, como vaginitis e infecciones del tracto urinario.
5. La transmisión vertical de *Shigella*, SNT y *Campylobacter* puede producir una infección perinatal, causante de un espectro de enfermedades desde la diarrea aislada o hematoquecia a la sepsis neonatal fulminante. Una especie de *Campylobacter*, *C. fetus*, es particularmente virulenta en las mujeres embarazadas y puede causar corioamnionitis, aborto, así como sepsis y meningitis neonatales.

El dolor abdominal de tipo cólico y la diarrea no hemática son los primeros síntomas de la infección por ECTS, en ocasiones con vómitos. En unos días, la diarrea se vuelve hemática y el dolor abdominal empeora. La diarrea hemática dura 1-22 días (mediana, 4 días). A diferencia de la disentería, las heces asociadas con la colitis hemorrágica por ECTS son voluminosas y pocas veces se acompañan de fiebre. ECET produce una diarrea acuosa secretora que afecta a los lactantes y niños pequeños en los países en vías de desarrollo y es el agente etiológico principal de la diarrea del viajero, de la que supone alrededor de la mitad de todos los episodios en algunos estudios. ECEP sigue siendo una de las principales causas de diarrea persistente asociada con malnutrición en lactantes de países en vías de desarrollo. ECEI, que es casi idéntica desde los puntos de vista genético, bioquímico y clínico a *Shigella*, causa brotes infrecuentes transmitidos por alimentos en países industrializados. ECEA se ha asociado con diarrea persistente en personas inmunodeprimidas y con diarrea esporádica en lactantes en países con niveles diversos de desarrollo económico, aunque en otros estudios no se ha observado una asociación patógena.

La toxina de *C. difficile* se asocia con varios síndromes clínicos. El más frecuente consiste en diarrea acuosa moderada, febrícula y dolor abdominal leve. En ocasiones, la enfermedad progresará a una *colitis pseudomembranosa* completa caracterizada por diarrea, dolor cólico abdominal y fiebre. La mucosa del colon presenta placas amarillentas sobrelevadas de 2-5 mm. Los casos mortales se asocian con megacolon tóxico, toxicidad sistémica e insuficiencia multiorgánica, relacionada posiblemente con la absorción sistémica de la toxina. La toxina emética de *S. aureus* y *B. cereus* se asocia a una enfermedad caracterizada por vómitos, mientras que la diarrea es la manifestación principal de las enterotoxinas de *C. perfringens* y *B. cereus*.

Diarrea por protozoos. Las enfermedades debidas a protozoos intestinales tienden a ser más prolongadas, en ocasiones durante 2 semanas o más, pero suelen ser autolimitadas en huéspedes por lo demás sanos (v. tabla 366.3). Por lo general, la duración y la gravedad de la diarrea por *Cryptosporidium* se ven fuertemente influidas por el estado inmunitario y nutricional del huésped. Se debería sospechar una etiología protozoaria cuando exista una enfermedad diarreica prolongada caracterizada por episodios de diarrea en ocasiones explosiva con náuseas, dolor cólico abdominal y distensión abdominal. Las heces suelen ser acuosas, pero pueden ser

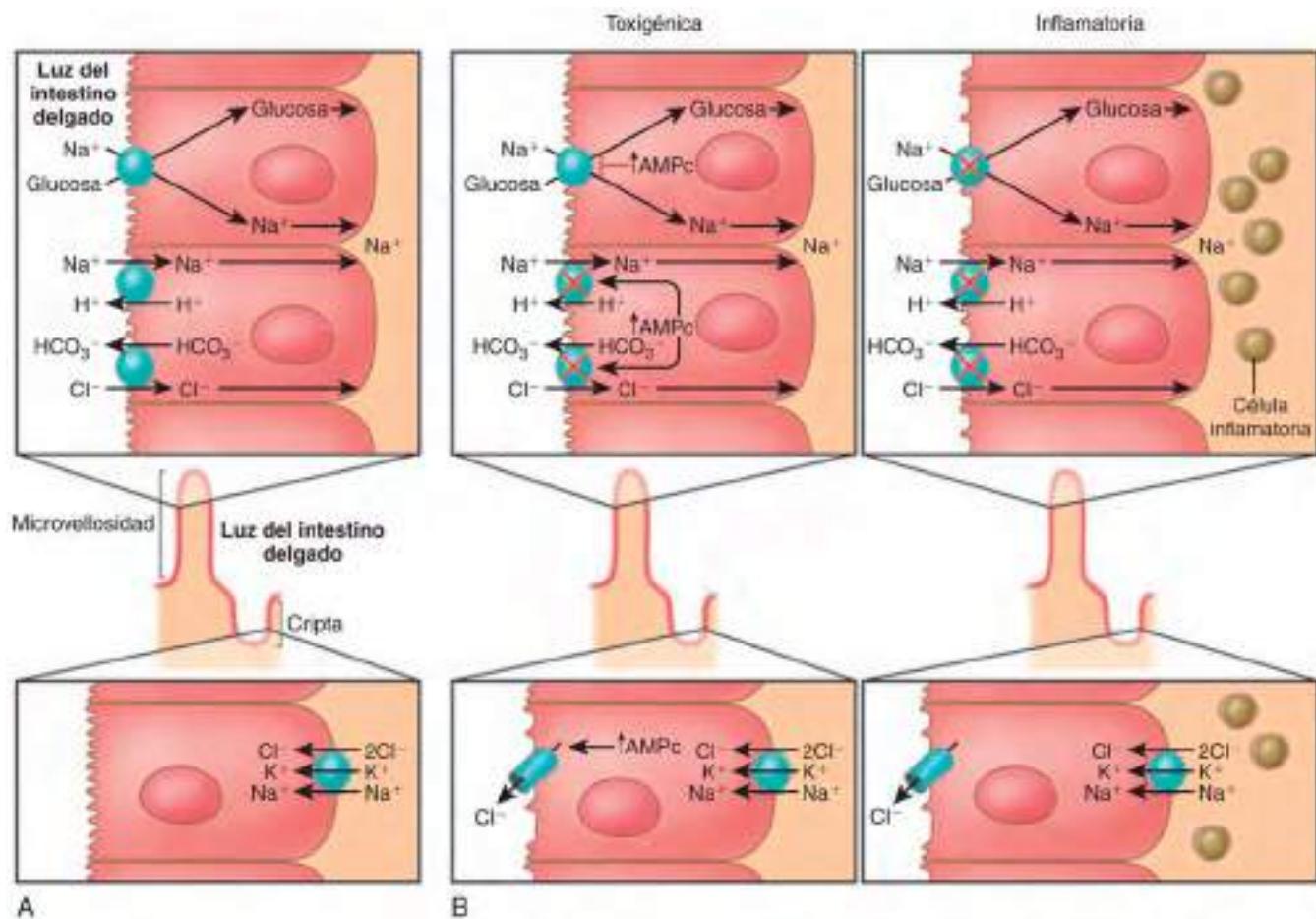


Fig. 366.4 Movimiento de Na^+ y Cl^- en el intestino delgado. A, Movimiento en personas sanas. El Na^+ se absorbe por dos mecanismos diferentes en las células absorbentes de las microvellosidades: la absorción estimulada por glucosa y la absorción electroneutra (que corresponde al acoplamiento de los intercambios de Na^+/H^+ y $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$). B, Movimiento durante la diarrea provocada por una toxina e inflamación. (De Petri WA, Miller M, Binder HJ, et al: Enteric infections, diarrhea and their impact on function and development, J Clin Invest 118:1277-1290, 2008.)

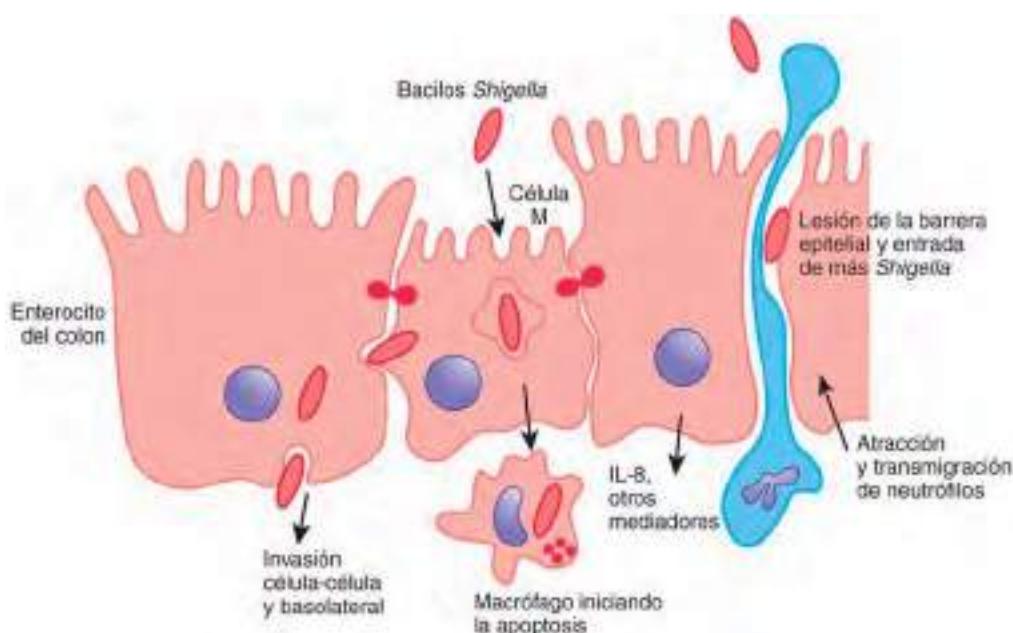


Fig. 366.5 Patogenia de la infección y diarrea por *Shigella*. IL-8, interleucina-8. (Modificada de Opal SM, Keusch GT: Host responses to infection. En Cohen J, Powderly WG, Opal SM, et al, editors: Infectious diseases, ed 2, London, 2004, Mosby, pp. 31-52.)

Tabla 366.9

Presentaciones clínicas sugestivas de etiologías de diarrea infecciosa

HALLAZGO	PATÓGENOS PROBABLES
Diarrea persistente o crónica	Cryptosporidium spp., Giardia lamblia, Cyclospora cayetanensis, Entamoeba histolytica, Salmonella no tifoidea Yersinia y Campylobacter spp.
Sangre visible en las heces	ECTS, Shigella, Salmonella, Campylobacter, Entamoeba histolytica, Vibrio parahaemolyticus no colérico, Yersinia, Balantidium coli y Aeromonas
Fiebre	No muy discriminatoria. Las infecciones virales, bacterianas y parasitarias pueden causar fiebre. Por lo general, las temperaturas más elevadas sugieren una etiología bacteriana o <i>E. histolytica</i> . Los pacientes infectados por ECTS suelen estar afebriles en el momento de la presentación
Dolor abdominal	ECTS, Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, Vibrio spp. no colérico, Clostridium difficile
Dolor abdominal intenso, a menudo heces muy sanguinolentas (en ocasiones no hemáticas) y fiebre mínima o nula	ECTS, Salmonella, Shigella, Campylobacter y Yersinia enterocolitica
Dolor abdominal persistente y fiebre	<i>Y. enterocolitica</i> y <i>Y. pseudotuberculosis</i> ; puede simular apendicitis
Náuseas y vómitos de ≤24 h de duración	Ingestión de enterotoxina de <i>Staphylococcus aureus</i> o <i>Bacillus cereus</i> (síndrome emético de incubación corta)
Diarrea y retortijones abdominales de 1-2 días de duración	Ingestión de <i>Clostridium perfringens</i> o <i>Bacillus cereus</i> (síndrome emético de incubación larga)
Vómitos y diarrea no hemática	Norovirus (suele aparecer febrícula durante las primeras 24 h en el 40% de las infecciones); la diarrea suele durar 2-3 días o menos; otras diarreas virales (p. ej., rotavirus, adenovirus entérico, sapovirus, astrovirus) suelen durar 3-8 días
Diarrea acuosa crónica, a menudo de un año o más de duración	Diarrea de Brainerd (diarrea secretora epidémica, el agente etiológico no se ha identificado); síndrome del intestino irritable postinfeccioso

ECTS, *Escherichia coli* productora de toxina Shiga.De Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al: 2017 Infectious Diseases Society for America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea, *Clin Infect Dis* 65(12):e45–80, 2017 (Table 3, p. e54).**Tabla 366.10**

Complicaciones intestinales y extraintestinales de las infecciones entéricas

COMPLICACIÓN	PATÓGENO(S) ENTÉRICO(S) ASOCIADO(S)
COMPLICACIONES INTESTINALES	
Diarrea persistente	Todas las causas
Diarrea recidivante (por lo general, personas inmunodeprimidas)	Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, Clostridium difficile, Entamoeba histolytica, Cryptosporidium, Giardia
Megacolon tóxico	Shigella, C. difficile, E. histolytica
Perforación intestinal	Shigella, Yersinia, C. difficile, E. histolytica
Prolapso rectal	Shigella, ECTS, C. difficile
Enteritis necrotizante-necrosis hemorrágica yeyunal	Toxina beta de <i>Clostridium perfringens</i> tipo C
COMPLICACIONES EXTRAINTESTINALES	
Deshidratación, anomalías metabólicas, malnutrición, deficiencia de micronutrientes	Todas las causas
Bacteriemia con diseminación sistémica de patógenos bacterianos, incluida endocarditis, osteomielitis, meningitis, neumonía, hepatitis, peritonitis, corioamnionitis, infección de tejidos blandos y tromboflebitis séptica	Salmonella no tifoidea, Shigella, Yersinia, Campylobacter
Diseminación local (p. ej., vulvovaginitis e infección del tracto urinario)	Shigella
Seudoappendicitis	Yersinia, Campylobacter (ocasionalmente)
Faringitis exudativa, adenopatías cervicales	Yersinia
Rabdomiólisis y necrosis hepática	Toxina emética de <i>Bacillus cereus</i>
COMPLICACIONES POSTINFECCIOSAS	
Artritis reactiva	Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, Cryptosporidium, C. difficile
Síndrome de Guillain-Barré	Campylobacter
Síndrome urémico hemolítico	ECTS, Shigella dysenteriae 1
Glomerulonefritis, miocarditis, pericarditis	Shigella, Campylobacter, Yersinia
Nefropatía por inmunoglobulina A (IgA)	Campylobacter
Eritema nodoso	Yersinia, Campylobacter, Salmonella
Anemia hemolítica	Campylobacter, Yersinia
Perforación intestinal	Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, Entamoeba histolytica
Osteomielitis, meningitis, aortitis	Salmonella, Yersinia, Listeria

ECTS, *Escherichia coli* productora de toxina Shiga.

De los Centers for Disease Control and Prevention: Managing acute gastroenteritis among children, MMWR Recomm Rep 53:1–33, 2004.

grasientas y fétidas, debido a la malabsorción simultánea de los lípidos, lo que es más frecuente cuando la carga de parásitos es elevada. En ocasiones, la diarrea puede alternarse con estreñimiento.

Además de la diarrea, *E. histolytica* causa otros síndromes. La disentería amebiana se caracteriza por diarrea hemática o mucoide, que puede ser profusa y provocar deshidratación o desequilibrios electrolíticos. La amebiasis hepática se limita a la formación de abscesos en el hígado, lo que puede suceder con o sin enfermedad intestinal.

COMPLICACIONES INTESTINALES Y EXTRAINTESTINALES

Las principales complicaciones de la diarrea de cualquier causa son la deshidratación y las alteraciones electrolíticas o acidobásicas, que pueden ser potencialmente mortales (v. tabla. 366.10). Evitar las demoras en el diagnóstico y el tratamiento, así como instaurar un tratamiento de soporte apropiado con hidratación oral, enteral o intravenosa puede evitar o tratar la mayoría de estas complicaciones. Los niños que presentan episodios frecuentes de diarrea aguda o episodios prolongados o persistentes (observados sobre todo en contextos de escasos recursos) tienen un riesgo de crecimiento y nutrición deficientes, así como de complicaciones como infecciones secundarias y deficiencias de micronutrientes (hierro, zinc, vitamina A). Garantizar un soporte nutricional continuado durante los episodios diarreicos es importante, porque la limitación prolongada de la dieta puede aumentar los síntomas diarreicos. Reestablecer una dieta normal suele restaurar la anatomía y la función de las vellosidades, con la resolución de las heces diarreicas.

Las GEA virales suelen ser autolimitadas y se resuelven después de varios días. En raras ocasiones, la hiperplasia linfoide asociada a la GEA viral provoca una **invaginación**. Las complicaciones de la GEA bacteriana pueden deberse a la diseminación local o sistémica del microorganismo; en los niños malnutridos y en las poblaciones infectadas por el VIH, la **bacteriemia** asociada es bien conocida. Se puede producir megacolon tóxico, perforación intestinal y prolapsio rectal, en particular en asociación con *Shigella* en países en vías de desarrollo y con *C. difficile*. La complicación más temida de la diarrea pediátrica en Estados Unidos es el **SUH**, que es la causa principal de insuficiencia renal adquirida en la infancia. Se produce en el 5-10% de los pacientes infectados con ECTS. Suele diagnosticarse 2-14 días después de la diarrea. Es improbable que el SUH se produzca una vez que la diarrea lleva 2-3 días resuelta y que no hay evidencia de hemólisis. Entre los factores de riesgo, se incluyen la edad de 6 meses a 4 años, la diarrea hemática, la fiebre, la leucocitosis y el tratamiento con antibióticos y fármacos antipropulsivos. El 66% de los pacientes ya no excretan el microorganismo cuando desarrollan un SUH (cap. 538.5).

La **seudopéndicitis** secundaria a la adenitis mesentérica es una complicación notable de *Yersinia* y, en ocasiones, de *Campylobacter*. Los niños mayores y los adolescentes se afectan con más frecuencia. Suele presentarse con fiebre y dolor abdominal con hipersensibilidad dolorosa localizada en la fossa ilíaca derecha, con o sin diarrea y se puede confundir con apendicitis. La TC o la ecografía puede ser útil para distinguir una verdadera apendicitis.

Las complicaciones mediadas por mecanismos inmunitarios que se atribuyen a la reactividad cruzada inmunológica entre antígenos bacterianos y los tejidos del huésped se observan con más frecuencia en adultos que en niños. Entre ellas, se incluyen la artritis reactiva después de la infección con los enteropatógenos bacterianos clásicos y el síndrome de Guillain-Barré después de la infección por *Campylobacter*.

Las enfermedades protozoarias persistentes pueden causar una escasa ganancia de peso en personas jóvenes e inmunodeprimidas, pérdida de peso, malnutrición o deficiencias vitamínicas. La infección por *Entamoeba* puede causar colitis ulcerosa, dilatación del colon y perforación. El parásito puede diseminarse por vía sistémica y causar sobre todo abscesos hepáticos. En contextos de alto riesgo, es crucial descartar una infección por *Entamoeba* y tuberculosis antes de iniciar los corticoides por una supuesta colitis ulcerosa.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El médico debería tener en cuenta las enfermedades no infecciosas que pueden presentarse con la expulsión de sangre roja brillante por el recto, o hematoquecia (tabla 366.11). En un lactante o un niño pequeño sin síntomas sistémicos, puede tratarse de fisuras anales, invaginación intermitente, pólipos juveniles y divertículo de Meckel. La enterocolitis necrotizante puede causar una hemorragia digestiva baja en lactantes, sobre todo en neonatos prematuros. La enfermedad inflamatoria intestinal debería tenerse en cuenta en los niños mayores. Entre los ejemplos de causas no infecciosas de diarrea no hemática, se incluyen las diarreas secretoras congénitas, los trastornos endocrinos (hipertiroidismo), las neoplasias, la intolerancia alimentaria y los fármacos (sobre todos los antibióticos). Entre las causas no infecciosas de diarrea crónica o recidivante, se incluyen la fibrosis quística, la enfermedad

Tabla 366.11

Diagnóstico diferencial de la disentería aguda y la enterocolitis inflamatoria

PROCESOS INFECCIOSOS ESPECÍFICOS

- Disentería bacilar (*Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Shigella boydii*; *Escherichia coli* invasiva)
- Campylobacteriosis (*Campylobacter jejuni*)
- Disentería amebiana (*Entamoeba histolytica*)
- Disentería ciliar (*Balantidium coli*)
- Disentería bilharziósica (*Schistosoma japonicum*, *Schistosoma mansoni*)
- Otras infecciones parasitarias (*Trichinella spiralis*)
- Vibriosis (*Vibrio parahaemolyticus*)
- Salmonelosis (*Salmonella typhimurium*)
- Fiebre tifoidea (*Salmonella typhi*)
- Fiebre entérica (*Salmonella choleraesuis*, *Salmonella paratyphi*)
- Yersiniosis (*Yersinia enterocolitica*)
- Disentería espirilar (*Spirillum spp.*)

PROCTITIS

- Gonocócica (*Neisseria gonorrhoeae*)
- Herpética (virus herpes simple)
- Clamidiásica (*Chlamydia trachomatis*)
- Sifilitica (*Treponema pallidum*)

OTROS SÍNDROMES

- Enterocolitis necrotizante del recién nacido
- Enteritis necrotizante
- Enterocolitis seudomembranosa (*Clostridium difficile*)
- Tiflitis

PROCESOS INFLAMATORIOS CRÓNICOS

- *E. coli* enteropatogena y enteroagregativa
- Tuberculosis gastrointestinal
- Micosis gastrointestinal
- Enteritis parasitaria

SÍNDROMES SIN CAUSA INFECCIOSA CONOCIDA

- Colitis ulcerosa idiopática
- Enfermedad celíaca
- Enfermedad de Crohn
- Enteritis por radiación
- Colitis isquémica
- Inmunodeficiencia, incluida la infección por VIH
- Enteritis alérgica

De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: *Principles and practices of infectious diseases*, ed 7, Philadelphia, 2010, Churchill Livingstone.

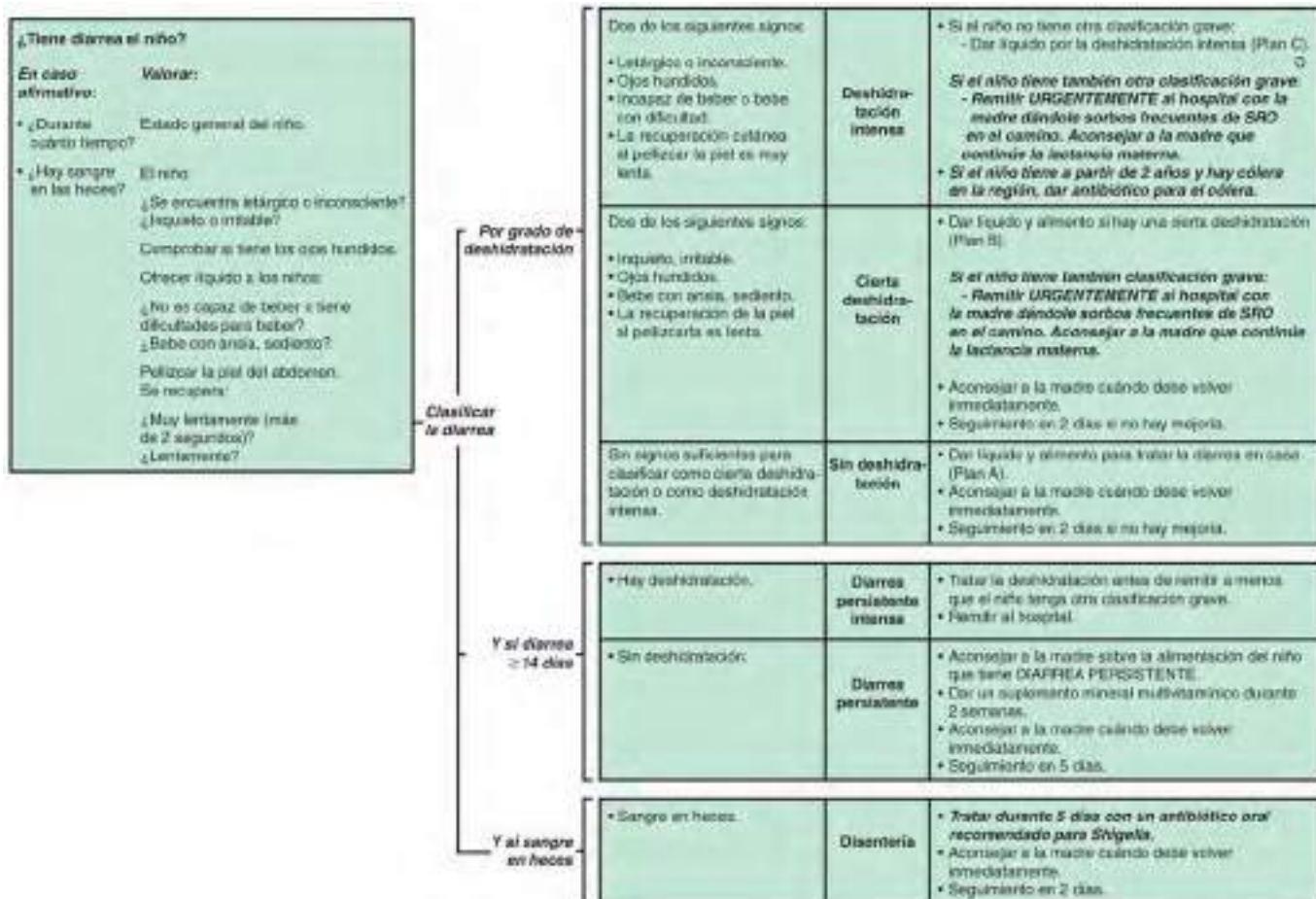
celíaca, la intolerancia a las proteínas de la leche y la deficiencia congénita o adquirida de disacaridasa. Un dolor abdominal significativo debería suscitar las sospechas de otros procesos infecciosos en el abdomen, como apendicitis y enfermedad pélvica inflamatoria. Los vómitos prominentes con o sin dolor abdominal pueden ser una manifestación de estenosis pilórica, obstrucción intestinal, pancreatitis, apendicitis y colecistitis.

Evaluación clínica de la diarrea

En la evaluación inicial de todos los pacientes con GEA, el médico debería centrarse en el estado de hidratación y el balance electrolítico del paciente, así como en los signos de sepsis o de infección bacteriana invasiva, que podría complicar una GEA bacteriana (fig. 366.6). Cuando el paciente está estabilizado, la anamnesis y la exploración física pueden centrarse en la detección de los factores y exposiciones de riesgo, así como en las características clínicas que pueden sugerir agentes etiológicos específicos (v. tablas. 366.5 y 366.6).

Entre los elementos importantes de la anamnesis, se incluyen la duración de la diarrea y una descripción de las heces (frecuencia, cantidad, presencia de sangre o moco), la fiebre (duración, magnitud), los vómitos (inicio, cantidad y frecuencia), así como la cantidad y tipo de ingesta oral de sólidos y líquidos. Se deberían evaluar los signos clínicos de deshidratación (tabla 366.12): diuresis (número de pañales mojados al día y momento desde la última micción), si los ojos aparecen hundidos, si el niño está activo, si el niño bebe de forma energética, así como la fecha y la cifra de la medición más reciente del peso. Una pérdida de peso documentada puede utilizarse para calcular el déficit de líquido. Los antecedentes médicos deberían identificar las enfermedades concurrentes que podrían aumentar el riesgo o la gravedad de la GEA.

Algunos signos físicos se evalúan mejor antes de interactuar directamente con el niño, para que permanezca tranquilo, como el aspecto general

**Tabla 366.12** Signos clínicos asociados con deshidratación

SÍNTOMA	DESHIDRATACIÓN MÍMINA O NULA	CIERTA DESHIDRATACIÓN	DESHIDRATACIÓN GRAVE
Estado mental	Bien; alerta	Normal, fatigado o inquieto, irritable	Apático, letárgico, inconsciente
Sediento	Bebe normalmente; podría rechazar los líquidos	Sedento; deseoso de beber	Bebe con dificultad; incapaz de beber
Frecuencia cardiaca	Normal	Normal o aumentada	Taquicardia, con bradicardia en la mayoría de los casos
Calidad de los pulsos	Normales	Normales o disminuidos	Débiles, filiformes o impalpables
Respiración	Normal	Normal, rápida	Profunda
Ojos	Normales	Ligeramente hundidos	Muy hundidos
Lágrimas	Presentes	Disminuidas	Ausentes
Boca y lengua	Húmedas	Secas	Parcheadas
Pliegue cutáneo	Recuperación instantánea	Recuperación en <2 s	Recuperación en >2 s
Llenado capilar	Normal	Prolongado	Prolongado, mínimo
Extremidades	Calientes	Friás	Friás; moteadas; cianóticas
Diuresis	Normal o disminuida	Disminuida	Mínima

Modificada de Duggan C, Santosham M, Glass RI: The management of acute diarrhea in children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy, MMWR Recomm Rep 41(RR-16):1-20, 1992; y Organización Mundial de la Salud: *The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers*, Geneva, 1995, Organización Mundial de la Salud; y Centers for Disease Control and Prevention: Diagnosis and management of foodborne illnesses, MMWR 53(RR-4):1-33, 2004.

(actividad, respuesta a la estimulación) y los patrones respiratorios. La turgencia cutánea se evalúa pinzando un pequeño pliegue cutáneo en la pared lateral del abdomen a nivel del ombligo. Si el pliegue no vuelve enseguida a su posición normal después de liberarlo, el tiempo de recuperación elástica se considera ligeramente retrasado (≥ 2 s). El exceso de tejido subcutáneo y la hipernatremia pueden causar un resultado falso positivo y la malnutrición puede prolongar el tiempo de recuperación

elástica. Para medir el tiempo de llenado capilar, se presiona la superficie palmar del extremo distal de la yema del dedo hasta que se produce su blanqueamiento, con el brazo del niño a nivel del corazón. El tiempo transcurrido hasta la restauración del color normal después de la liberación suele ser mayor de 2 segundos si existe deshidratación. Se debería evaluar el nivel de humedad de las mucosas, la presencia de lágrimas y la temperatura de las extremidades.

Diagnóstico de laboratorio

La mayoría de los casos de GEA no requieren pruebas diagnósticas de laboratorio. Las muestras de heces podrían examinarse para detectar la presencia de moco, sangre, neutrófilos o lactoferrina fecal (un producto de los neutrófilos). La presencia de más de 5 leucocitos por campo de gran aumento o un análisis de lactoferrina positiva en lactantes que no reciben lactancia materna sugiere una infección por un enteropatógeno bacteriano clásico; los pacientes infectados por ECTS y *E. histolytica* suelen tener resultados negativos de las pruebas.

El diagnóstico de laboratorio de la GEA viral puede ser útil cuando se sospecha un brote, cuando los casos se relacionan con un brote sospechado o cuando se piensa que el agrupamiento de los pacientes limitaría la diseminación de la infección. El método de elección para el análisis de norovirus es la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en tiempo real, que está disponible en la mayoría de los laboratorios de salud pública y de virología. En Estados Unidos, se dispone de pruebas comerciales para el diagnóstico de rotavirus y de adenovirus entéricos, pero no para astrovirus.

Los cultivos de heces para la detección de bacterias son costosos, por lo que las peticiones deberían limitarse a los pacientes con características clínicas predictivas de GEA bacteriana, que tengan una enfermedad moderada-grave o inmunodepresión, en brotes son sospecha de síndrome urémico-hemolítico, o que tengan unos antecedentes epidemiológicos muy sugestivos. Con el fin de optimizar la recuperación de patógenos, las muestras de sangre para cultivo deben transportarse y sembrarse con rapidez; si esto no es posible, se deben utilizar medios de transporte especiales. Si el niño no ha expulsado heces y se van a administrar antibióticos, se debería realizar un frotis rectal enseguida. Después de introducir la punta de la torunda en el medio que se utilizará para el transporte, se inserta suavemente en el recto del niño y se rota 360 grados. Una torunda rectal con una muestra bien recogida está teñida o cubierta de material fecal. Mediante los métodos de cultivo estándar para heces utilizados en los laboratorios de microbiología se recuperan los géneros *Shigella* y *Salmonella*. Si se sospecha la presencia de los géneros *Campylobacter*, *Yersinia* o *Vibrio*, se debería notificar al laboratorio a menos que se usen medios para su detección de forma rutinaria. Todas las muestras de heces deberían sembrarse también en medios específicos para la detección de *E. coli* 0157:H7 o analizarse directamente para la presencia de la toxina tipo Shiga (o ambas). La adquisición nosocomial de un enteropatógeno bacteriano es muy improbable, salvo *C. difficile*. Por tanto, los análisis microbiológicos de heces no suelen estar indicados para pacientes en quienes la diarrea se produce más de 3 días después del ingreso, a menos que el paciente esté inmunodeprimido o para el estudio de un brote hospitalario (v. tabla 366.2). En las heces también pueden analizarse patógenos bacterianos mediante la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT); si es positiva, la muestra debería cultivarse automáticamente para realizar un antibiograma.

Para los niños mayores de 2 años que hayan recibido recientemente antibióticos o que tengan otros factores de riesgo, la evaluación de la infección por *C. difficile* puede ser apropiada. El análisis de citotoxinas detecta la toxina B, pero también se dispone de análisis para la toxina A en algunos laboratorios, aunque este último es laborioso. Se dispone de varias pruebas comerciales para detectar *C. difficile* productor de toxina en las heces, como inmunoanálisis enzimáticos para las toxinas A y B, análisis de citotoxicidad en cultivo celular y PCR. Las sensibilidades del cultivo celular y de la PCR son superiores a las del inmunoanálisis. Se desaconseja analizar la toxina de *C. difficile* en niños menores de 2 años, porque el microorganismo y sus toxinas suelen detectarse en lactantes asintomáticos (v. tabla 366.2).

La evaluación para los protozoos intestinales causantes de diarrea suele estar indicada en pacientes que han viajado recientemente a un área endémica, que tienen contacto con aguas no tratadas y que presentan síntomas sugestivos. El método más utilizado es la microscopía directa de las heces en busca de quistes y trofozoítos. Sin embargo, este método es laborioso y carece de sensibilidad, debido en parte a que el patógeno puede liberarse de forma intermitente. El análisis de tres muestras de días diferentes es óptimo y las técnicas de concentración fecal ofrecen cierta ventaja. La sensibilidad y la especificidad de la microscopía mejoran sustancialmente si se usan anticuerpos inmunofluorescentes disponibles comercialmente para la visualización de quistes de *Cryptosporidium* y *Giardia*. Además, se dispone de inmunoanálisis enzimáticos para *Cryptosporidium*, *Giardia* y *Entamoeba*, que son más sensibles y específicos que la microscopía directa y proporcionan una herramienta diagnóstica útil (no todos los kits comerciales distinguen entre *E. histolytica* patógena y *E. dispar* no patógena). También se dispone de métodos moleculares (NAAT).

Varios paneles moleculares múltiples rápidos independientes de cultivo para la detección de patógenos gastrointestinales bacterianos y protozoarios directamente en muestras de heces están aprobados por la FDA,

como xTag GPP (14 patógenos), Verigene EP (9 patógenos) y FirmArray GI (22 patógenos). Estos métodos ofrecen varias ventajas sobre el diagnóstico convencional, como la necesidad de un menor volumen de las muestras, una cobertura amplia sin necesidad de seleccionar pruebas específicas, una mayor capacidad de detectar coinfecciones, una sensibilidad mayor y un plazo más corto para obtener los resultados. Sin embargo, su uso es controvertido, porque las pruebas disponibles no proporcionan especificidad de cepa ni permiten realizar un antibiograma para ayudar en la detección de brotes y en las decisiones terapéuticas.

La mayoría de los episodios de deshidratación diarreica son isonatrémicos y no requieren una medición de los electrolitos séricos. Las mediciones de electrolitos son más útiles en los niños con deshidratación grave, cuando se administran líquidos intravenosos, si existen antecedentes de diarrea acuosa frecuente (pero la piel se nota pastosa al pellizcarla, sin recuperación retrasada, lo cual sugiere hipernatremia) o cuando se han administrado líquidos de rehidratación inapropiados en el domicilio. Si se sospecha un SUH, se debe realizar un hemograma completo con revisión del frotis periférico, las plaquetas, los electrolitos séricos y las pruebas de función renal. Los pacientes con shigelosis pueden presentar aumento de neutrófilos inmaduros o incluso una reacción leucemoide. Se debería realizar un hemocultivo si se sospecha una infección bacteriana sistémica. Esto incluye a los lactantes y los niños con fiebre y/o sangre en las heces menores de 3 meses, inmunodeprimidos o que tengan anemia hemolítica u otros factores de riesgo. Si la diarrea persiste sin que se identifique una causa, puede estar indicado realizar una evaluación endoscópica. Las muestras de biopsia ayudan a diagnosticar una enfermedad inflamatoria intestinal o a identificar patógenos que puedan simularla. Se debe realizar una prueba del sudor si se sospecha una fibrosis quística.

TRATAMIENTO

Los principios generales del tratamiento de la GEA consisten en SRO para rehidratación y mantenimiento más la reposición de las pérdidas continuas en las heces diarréicas y el vómito después de la rehidratación, la continuación de la lactancia materna y la realimentación con una dieta sin restricción apropiada para la edad en cuanto se corrija la deshidratación. Se recomienda la suplementación con zinc en los niños de países en vías de desarrollo.

Hidratación

Los niños, sobre todo los lactantes, son más susceptibles que los adultos a la deshidratación debido a los mayores requerimientos basales de líquidos y electrolitos por kilogramo y a que son dependientes de los demás para satisfacer estas demandas (tabla 366.13). *La deshidratación debe evaluarse y corregirse con rapidez, en 4-6 h según el grado de deshidratación y los requerimientos diarios estimados.* En caso de vómitos, se pueden administrar pequeños volúmenes de SRO inicialmente con un cuentagotas, una cucharilla o una jeringa, comenzando con tan solo 5 ml cada vez. El volumen se aumenta según la tolerancia. La SRO de baja osmolalidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que contiene 75 mEq de sodio, 64 mEq de cloruro, 20 mEq de potasio y 75 mmol de glucosa por litro, con una osmolaridad total de 245 mOsm/l, es el estándar de asistencia en la actualidad y es más eficaz que los líquidos domiciliarios. Los refrescos, los zumos de fruta, el té y otros líquidos domiciliarios no son adecuados para la rehidratación ni para el tratamiento de mantenimiento, porque tienen una concentración de glucosa y osmolalidades inapropiadamente altas y unas concentraciones de sodio bajas. En las tablas 366.12 y 366.13 se presenta un plan de evaluación clínica y una estrategia terapéutica para los niños con diarrea moderada o grave. La reposición para las pérdidas por vómitos o heces se describe en la tabla 366.13. La rehidratación oral también puede administrarse por una sonda nasogástrica si es preciso, aunque no es la vía habitual.

Un pequeño porcentaje de niños, incluidos los que tienen una deshidratación grave o los que no toleran líquidos orales, requieren rehidratación inicial intravenosa, pero la rehidratación oral es el modo de elección para la rehidratación y la reposición de las pérdidas continuas. En la tabla 366.13 se recogen los signos de deshidratación grave que podrían necesitar reanimación intravenosa. Entre las limitaciones para la SRO, se pueden citar el shock, la disminución del nivel de conciencia, el ileo, la invaginación, la intolerancia a los carbohidratos (rara), los vómitos graves y una producción abundante de heces ($>10 \text{ ml/kg/h}$).

Alimentación enteral y selección de la dieta

La continuación de la lactancia materna y la realimentación con una dieta sin restricción apropiada para la edad en cuanto la deshidratación mejore o se haya resuelto ayuda a recuperarse del episodio. Los alimentos con carbohidratos complejos (arroz, trigo, patatas, pan y cereales), frutas frescas, carnes magras, yogur y verduras deberían reintroducirse mientras se administra SRO para reponer las pérdidas continuas por vómitos o heces

Tabla 366.13 Tratamiento con líquidos y nutricional de la diarrea

GRADO DE DESHIDRATACIÓN*	TRATAMIENTO DE REHIDRATACIÓN	REPOSICIÓN DE LAS PÉRDIDAS DURANTE EL MANTENIMIENTO†
Cierta deshidratación	Lactantes [‡] y niños: SRO, 50-100 ml/kg en 3-4 h. Continuar lactancia materna. Después de 4 h, administrar alimentos cada 3-4 h a los niños que suelen recibir alimentos sólidos	Lactantes y niños: <10 kg de peso corporal: 50-100 ml de SRO por cada episodio diarréico o vómito, hasta ~500 ml/día >10 kg peso corporal: 100-200 ml SRO por cada episodio diarréico o vómito, hasta ~1 l/día Reposición de pérdidas según lo previo mientras continúa la diarrea o los vómitos
Deshidratación grave	Los lactantes malnutridos pueden beneficiarse de bolos frecuentes de menor volumen, de 10 ml/kg de peso corporal debido a la menor capacidad de aumentar el gasto cardiaco con una reanimación de mayor volumen Lactantes (<12 meses) y niños (12 meses a 5 años) sin malnutrición: administrar bolos de 20-30 ml/kg de solución cristaloide isotónica intravenosa (p. ej., suero salino isotónico) en 30-60 min. Repetir los bolos según se precise para restaurar una perfusión adecuada. Después, administrar 70 ml/kg en 2,5-5 h. (Obsérvese que los tiempos de infusión más lentos son para lactantes). Reevaluar al lactante o al niño con frecuencia y ajustar el ritmo de infusión si se precisa. Cambiar a SRO, leche materna y alimentación según se ha descrito en caso de cierta deshidratación, cuando el niño pueda beber, la perfusión sea adecuada y el estado mental sea normal. Ajustar los electrolíticos y administrar dextrosa en función de los parámetros bioquímicos	Lactantes y niños: <10 kg de peso corporal: 50-100 ml de SRO por cada episodio diarréico o vómito, hasta ~500 ml/día >10 kg peso corporal: 100-200 ml de SRO por cada episodio diarréico o vómito, hasta ~1 l/día Adolescentes y adultos: A demanda, hasta ~2 l/día Reponer pérdidas según las indicaciones previas mientras la diarrea o los vómitos persistan En caso de incapacidad de beber, administrar por sonda nasogástrica o administrar glucosa al 5% y suero salino fisiológico con 20 mEq/l de cloruro de potasio por vía i.v.

*Se dispone de varias escalas para clasificar la gravedad de la deshidratación en los niños pequeños, pero no existe un único método estándar validado. Obsérvese que los signos de deshidratación pueden estar emascarados en caso de hipernatremia. La Organización Mundial de la Salud define una cierta deshidratación como la presencia de dos o más de los signos siguientes: inquietud/irritabilidad, ojos hundidos, bebe ansiosamente, sediento y recuperación lenta del pliegue cutáneo. La deshidratación grave se define como dos o más de los siguientes signos: letargo/inconsciencia, ojos hundidos, incapaz de beber/bebe con dificultad y recuperación muy lenta del pliegue cutáneo (>2 s).

†Una vez que la rehidratación se ha completado, se deben reanudar los líquidos de mantenimiento junto con una dieta normal apropiada para la edad, que se ofrecerá cada 3-4 h. Los niños que recibían previamente una fórmula con lactosa pueden tolerar el mismo producto en la mayoría de los casos. La fórmula diluida no parece conferir ningún beneficio.

[‡]Los lactantes alimentados con lactancia materna deberían continuar la lactancia durante toda la enfermedad.

Se puede administrar SRO a todos los grupos de edad, con cualquier causa de diarrea. Es seguro en presencia de hipernatremia, así como de hiponatremia (excepto en presencia de edema). Algunas formulaciones disponibles comercialmente que se pueden usar como SRO son Pedialyte Liters (Abbott Nutrition), CeraLyte (Cero Products) y Enfalac Lytren (Mead Johnson). Las bebidas populares que no deberían utilizarse para rehidratación son el zumo de manzana, Gatorade y los refrescos comerciales.

SRO, solución de rehidratación oral.

Modificada de los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades: Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. MMWR Recomm Rep 52(RR-16):1-16, 2003; y de la Organización Mundial de la Salud. Pocket book of hospital care for children: Guidelines for the management of common childhood illnesses, ed 2. (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/).

y para mantenimiento. Los alimentos grasos o con una gran cantidad de azúcares simples (zumos, refrescos carbonatados) deberían evitarse. La densidad energética usual de cualquier dieta utilizada para el tratamiento de la diarrea debe ser de alrededor de 1 kcal/g, con la intención de proporcionar una ingesta de energía mínima de 100 kcal/kg/día y una ingesta proteica de 2-3 g/kg/día. En circunstancias seleccionadas, cuando sea problemática una ingesta adecuada de alimento denso en energía, también puede ser útil la adición de amilasa a la dieta mediante técnicas de germinación.

Si la dieta normal incluye fórmula para lactantes, no debería diluirse ni cambiarse a un preparado sin lactosa a menos que haya una malabsorción de lactosa evidente. Con la excepción de una intolerancia aguda a la lactosa en un pequeño subgrupo, la mayoría de los niños con diarrea son capaces de tolerar la leche y las dietas que contengan lactosa. *La retirada de la leche y su sustitución por formulaciones especializadas exentas de lactosa son innecesarias.* Aunque los niños con diarrea persistente no sean intolerantes a la lactosa, la administración de una carga de lactosa que supere 5 g/kg/día puede asociarse con unas tasas de diarrea mayores y de fracaso del tratamiento. Las estrategias alternativas para reducir la carga de lactosa al tiempo que se alimenta a los niños malnutridos con diarrea prolongada incluyen la adición de leche a los cereales, así como la sustitución de la leche por productos lácteos fermentados como el yogur.

En pocas ocasiones, cuando la intolerancia a la alimentación impide la administración de formulaciones basadas en leche de vaca o de leche entera, puede requerirse la administración de dietas especializadas sin leche, tales como la dieta a base de pollo desmenuzado o pasado por una licuadora o una formulación elemental. Aunque esta última es eficaz en algunos contextos, es inalcanzable en la mayoría de los países en vías de desarrollo. Además de las formulaciones de arroz-lentejas, se ha demostrado que la adición de plátano verde o de pectina a la dieta es eficaz en el tratamiento de la diarrea

persistente. La figura 366.7 presenta un algoritmo para el tratamiento de los niños con diarrea prolongada en los países en vías de desarrollo.

En los niños de países con rentas per cápita bajas o intermedias, donde la combinación de diarrea y malnutrición es máxima y donde el acceso a fórmulas de marcas registradas y a ingredientes concretos está limitado, debe promoverse el uso de alimentos locales adecuados para la edad en la mayoría de los casos de diarrea aguda. Incluso en los niños en los que podría ser necesario evitar la lactosa, pueden usarse dietas completas desde el punto de vista nutricional a base de ingredientes locales con la misma eficacia que las preparaciones comerciales o los ingredientes especializados. Estas mismas conclusiones también pueden aplicarse al tratamiento de los niños con diarrea persistente, aunque los datos son escasos.

Suplementación con zinc

La suplementación con zinc en niños con diarrea en los países en vías de desarrollo disminuye la duración y gravedad de la diarrea y podría evitar la recidiva en una gran proporción de casos. La administración de zinc para tratar la diarrea puede reducir de manera notable la mortalidad por cualquier causa en un 46% y los ingresos hospitalarios en un 23%. Además de mejorar las tasas de recuperación de la diarrea, la administración de zinc en contextos comunitarios aumenta el uso de la SRO y reduce la utilización inadecuada de antibióticos. Todos los niños mayores de 6 meses con diarrea aguda en áreas de riesgo deben recibir zinc oral (20 mg/día) en alguna forma a lo largo de 10-14 días durante y después de la diarrea. El papel del zinc en poblaciones bien nutridas, con sus reservas de zinc conservadas en países desarrollados es más incierto.

Tratamientos adicionales

El empleo de bacterias probióticas no patógenas para la prevención y el tratamiento de la diarrea ha sido satisfactorio en algunos contextos, aunque

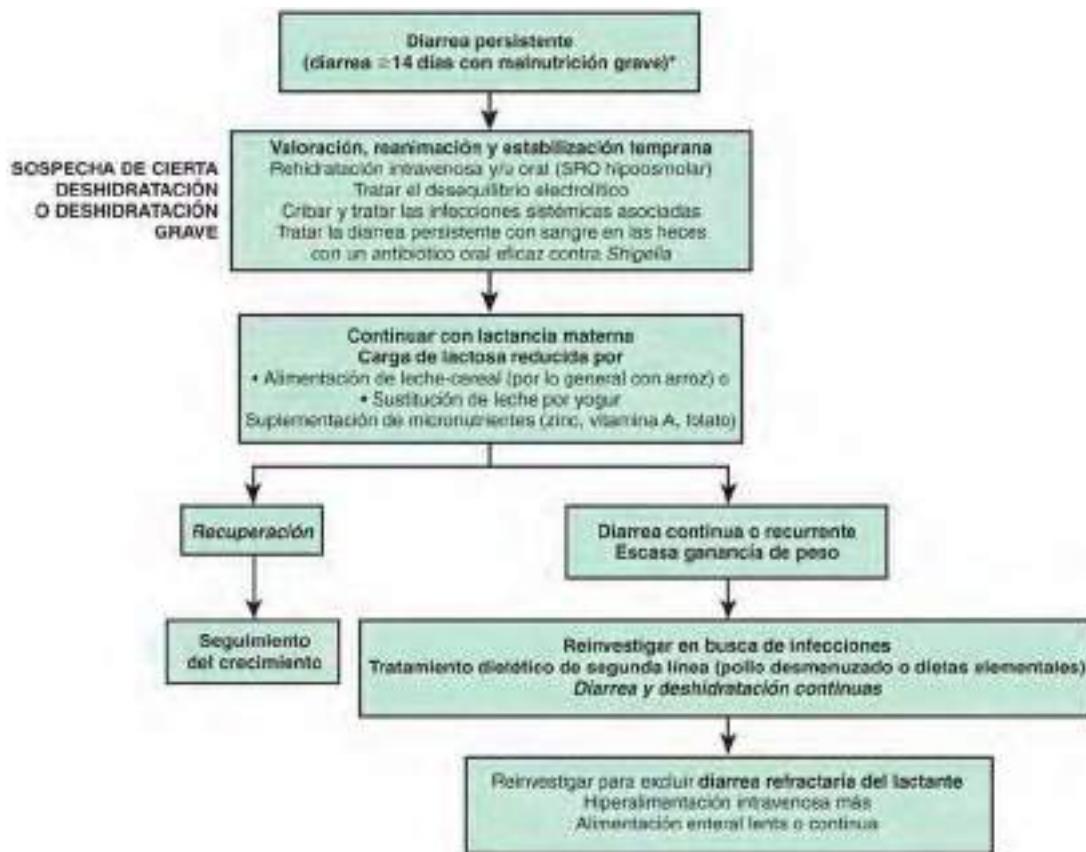


Fig. 366.7 Tratamiento de la diarrea persistente. SRO, solución de rehidratación oral. *Los niños con malnutrición grave requieren derivación urgente para hospitalización y tratamiento específico.

la evidencia no respalda recomendar su uso en todas las situaciones. Hay diversos microorganismos (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) que tienen un buen registro de seguridad; no se ha estandarizado el tratamiento y no se ha identificado cuál es el microorganismo más eficaz (y seguro). Se ha demostrado que *Saccharomyces boulardii* es eficaz en la diarrea asociada a antibióticos y en la causada por *C. difficile*, y hay una cierta evidencia de que podría evitar la diarrea en guarderías. En dos ensayos aleatorizados y controlados con placebo a gran escala que evaluaron la eficacia de dos formulaciones de probióticos basados en *Lactobacillus*, no se logró reducir la puntuación de una escala de gravedad clínica en lactantes y niños preescolares canadienses con gastroenteritis aguda. *Lactobacillus rhamnosus* GG o un producto probiótico combinado que contenía *L. rhamnosus* R0011 y *L. helveticus* R0052 han demostrado una eficacia variable; la reducción es más evidente en casos de diarrea infantil por rotavirus.

El ondansetrón (preparado de absorción por la mucosa oral) reduce la incidencia de vómitos, lo que permite una rehidratación oral más eficaz, y está bien establecido en el tratamiento urgente de la GEA en contextos con abundantes recursos, donde reduce los requerimientos de líquidos intravenosos y la hospitalización. Debido a que los vómitos persistentes pueden limitar el uso de SRO, se puede administrar una única dosis sublingual de un comprimido soluble oral de ondansetrón (4 mg para los niños de 4-11 años y 8 mg para los mayores de 11 años [por lo general, 0,2 mg/kg]). Sin embargo, la mayoría de los niños no requieren un tratamiento antiemético específico; el uso cuidadoso de SRO suele ser suficiente. Los fármacos anti-propulsivos (loperamida) están contraindicados en los niños con disentería y es probable que no tengan papel alguno en el tratamiento de la diarrea acuosa aguda en niños por lo demás sanos. De modo similar, antieméticos como las fenotiazinas tienen poca utilidad y se asocian con efectos secundarios potencialmente graves (letargo, distonía, hipertermia maligna).

Tratamiento antibiótico

Un tratamiento antibiótico juicioso en las infecciones bacterianas sospechadas o demostradas puede reducir la duración y la intensidad de la enfermedad y evitar complicaciones (tabla 366.14). Varios factores justifican limitar su uso. En primer lugar, la mayoría de los episodios de GEA son autolimitados en niños por lo demás sanos. En segundo lugar, la prevalencia creciente de la resistencia a los antibióticos ha suscitado un uso restringido

de estos fármacos. En tercer lugar, los antibióticos pueden empeorar el pronóstico, porque algunos estudios han demostrado que el tratamiento antibiótico de la infección por ECTS aumenta el riesgo de SUH y prolonga la excreción de SNT sin mejorar el resultado clínico. Por tanto, los antibióticos se usan sobre todo para tratar las infecciones graves, evitar las complicaciones en huéspedes de alto riesgo, o limitar la diseminación de la infección. Se debería realizar la confirmación microbiológica (cultivo) de la etiología y un antibiograma antes del tratamiento, si es posible.

El tratamiento de la infección por *C. difficile* requiere una consideración especial. La suspensión del antibiótico responsable, si es posible, es el primer paso. Se debería instaurar un tratamiento antibiótico dirigido contra *C. difficile* si los síntomas son graves o persistentes. No se aconseja realizar el análisis de *C. difficile* en niños con diarrea menores de 2 años a menos que exista una evidencia sólida para implicar a esta bacteria como agente etiológico. Esta recomendación se basa en las tasas elevadas de infección asintomática con cepas toxicogénicas y no toxicogénicas y en la escasa frecuencia de manifestaciones clínicas características no atribuidas a otros patógenos en este grupo de edad. La vancomicina y el metronidazol orales durante 7-14 días (fármacos de primera línea) han mostrado una eficacia equivalente en un ensayo aleatorizado prospectivo; sin embargo, se prefiere el metronidazol debido al menor coste y a un potencial más reducido de inducir enterococos resistentes a vancomicina. El 20% de los adultos tratados por una diarrea por *C. difficile* tienen una recidiva, pero la frecuencia en niños se desconoce. La primera recidiva debería tratarse con otro ciclo de antibióticos en función de la gravedad de la enfermedad. Para la enfermedad recidivante, se ha propuesto un régimen en dosis descendente y/o pulsado de vancomicina oral durante 4-6 semanas. Si los síntomas no persisten, no es necesario realizar una prueba para comprobar la curación. El papel de los probióticos en la prevención de la diarrea asociada a *C. difficile* en niños no se ha establecido. El trasplante fecal se está evaluando para tratar la colitis persistente o recidivante por *C. difficile*. La fidaxomicina es un agente alternativo aprobado para pacientes ≥ 18 años de edad; se recomienda para el episodio inicial (grave y no grave) y las recidivas. La dosis adulta es de 200 mg/12 h durante 10 días por vía oral. El bezlotoxumab, un anticuerpo monoclonal contra las toxinas A y B de *C. difficile*, ha demostrado reducir la tasa de recidivas.

El tratamiento antibiótico para las infecciones parasitarias se muestra en la tabla 366.14.

Tabla 366.14 Tratamiento antibiótico para la diarrea infecciosa

MICROORGANISMO	INDICACIÓN DE TRATAMIENTO	POSOLOGÍA Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
<i>Shigella</i> spp.	En países con renta per cápita alta, se recomienda un tratamiento juicioso para limitar la creciente resistencia a los antibióticos, porque la mayoría de los casos de shigelosis son autolimitados. El tratamiento debería reservarse para la enfermedad moderada o grave (necesidad de hospitalización, enfermedad sistémica o complicaciones), los pacientes inmunodeprimidos, o para evitar o mitigar los brotes en ciertos contextos (p. ej., guarderías o manipulación de alimentos). También hay que considerar el tratamiento de los pacientes con molestias significativas, enfermedades concurrentes intestinales, instituciones, o exposición doméstica a personas de alto riesgo. La OMS recomienda los antibióticos empíricos para todos los niños de países en vías de desarrollo con disentería asumiendo que la mayoría de los casos se deben a <i>Shigella</i>	<p>Primera línea:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ciprofloxacino* 15 mg/kg/día v.o. divididos en dos tomas diarias × 3 días; O Ceftriaxona 50-100 mg/kg/día i.v. o i.m., en una toma diaria × 3 días para la enfermedad grave que requiera tratamiento parenteral; O Azitromicina* 12 mg/kg una dosis el primer día, después 6 mg/kg una vez al día los días 2-4 (ciclo total: 4 días) <p>Segunda línea:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cefixima 8 mg/kg una vez al día durante 3 días; O Trimetoprima-sulfametoazol 4 mg/kg/día de TMP y 20 mg/kg/día de SMX dos veces al día durante 5 días (si se conoce la sensibilidad o probablemente basado en datos locales)
ECET	Diarrea acuosa en un viajero que vuelva de un área endémica que interfiera con actividades planificadas o que sea persistente	<p>Primera línea:</p> <ul style="list-style-type: none"> Azitromicina* 12 mg/kg una dosis el primer día, después 6 mg/kg una vez al día los días 2 y 3 (ciclo total: 3 días) <p>Segunda línea:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ciprofloxacino* 15 mg/kg/día v.o. divididos en dos tomas × 3 días
ECTS	Evitar los antibióticos y los fármacos antipropulsivos	
<i>Salmonella</i> , no tifoidea	Los antibióticos para la gastroenteritis no complicada en los huéspedes sin otras patologías son ineficaces y pueden prolongar la excreción, por lo que no se recomiendan El tratamiento debería reservarse para la infección en lactantes menores de 3 meses y pacientes con inmunodepresión, neoplasias malignas, enfermedad GI crónica, colitis grave, anemia hemolítica, o infección por VIH La mayoría de las cepas son multirresistentes a antibióticos	Véase el tratamiento de <i>Shigella</i> . Los pacientes sin bacteriemia pueden recibir tratamiento oral durante 5-7 días. Los pacientes con bacteriemia (demostrada o hasta que se disponga de los resultados de los hemocultivos en un huésped de alto riesgo) deberían recibir tratamiento parenteral durante 10-14 días. Las infecciones invasivas focales o diseminadas (p. ej., osteomielitis, meningitis) y los pacientes bacterémicos con VIH/SIDA deberían recibir tratamiento parenteral durante 4-6 semanas
<i>Yersinia</i> spp.	No se suelen requerir antibióticos para la diarrea, que suele ser autolimitada y los beneficios clínicos de los antibióticos no se han establecido La bacteriemia y las infecciones invasivas focales deberían tratarse El tratamiento con deferoxamina debería suspenderse en las infecciones graves o con bacteriemia asociada	Para la bacteriemia o las infecciones invasivas focales, utilizar cefalosporinas de tercera generación. También se pueden considerar el carbapenem, la doxiciclina (para niños ≥ 8 años) más un aminoglucósido, TMP-SMX, o una fluoroquinolona en dosis recomendadas para la sepsis. Comenzar por vía i.v. y después cambiar a v.o. cuando el paciente esté clínicamente estable, para un ciclo total de 2-6 semanas
<i>Campylobacter</i> spp.	La disentería, la gastroenteritis moderada y grave o con riesgo de enfermedad grave (p. ej., anciano, embarazada o inmunodeprimido) y la bacteriemia o la infección invasiva focal deberían tratarse. El tratamiento de la gastroenteritis parece eficaz si se administra en los 3 días posteriores al inicio de la enfermedad	<p>Para la gastroenteritis o la disentería:</p> <ul style="list-style-type: none"> Eritromicina v.o. 40 mg/kg/día divididos cada 8 h × 5 días; O Azitromicina v.o. 10 mg/kg/día × 3 días <p>Para la bacteriemia o la infección invasiva focal:</p> <ul style="list-style-type: none"> Considerar macrólidos parenterales o carbapenemes hasta disponer de los resultados del antibiograma. La resistencia a las fluoroquinolonas es >50% en algunas zonas del mundo
<i>Clostridium difficile</i>	Colitis <ul style="list-style-type: none"> Interrumpir los antibióticos causales si es posible; Se sugiere consultar con el servicio de enfermedades infecciosas si es persistente o recidivante 	<p>Primera línea (colitis leve-moderada)</p> <ul style="list-style-type: none"> Metronidazol v.o. 30 mg/kg/día divididos cada 6-8 h × 10 días; máx. 500 mg/dosis; O Vancomicina v.o. 40 mg/kg/día divididos cada 6 h × 10 días, máx. 125 mg/dosis <p>Segunda línea (colitis grave)</p> <ul style="list-style-type: none"> Vancomicina v.o. 40 mg/kg/día divididos cada 6 h × 10 días, máx. 500 mg/dosis; O En caso de ileo, administrar la misma dosis v.r. como 500 mg/100 ml de suero salino fisiológico en enema de retención con o sin metronidazol i.v. 30 mg/kg/día divididos cada 8 h × 10 días, máx. 500 mg/dosis La fidaxomicina aún no está aprobada para niños; véase el texto
<i>Entamoeba histolytica</i>	Tratar las siguientes situaciones: <ul style="list-style-type: none"> Excretores asintomáticos de quistes Enfermedad intestinal leve o moderada Enfermedad grave intestinal o extraintestinal (incluidos abscesos hepáticos) 	<p>Excretores asintomáticos de quistes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Yodoquinol v.o. 30-40 mg/kg/día, máx. 2 g, divididos cada 6 h × 20 días; O Paromomicina v.o. 25-35 mg/kg/día divididos cada 8 h × 7 días; <p>Enfermedad intestinal leve o moderada y enfermedad intestinal o extraintestinal grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> Metronidazol v.o. 30-40 mg/kg/día divididos cada 8 h × 7-10 días; O Tinidazol v.o. 50 mg/kg, dosis única, máx. 2 g (para niños ≥ 3 años) × 3 días, O 5 días para la enfermedad grave <p>SEGUNDO DE (para prevenir la recidiva)</p> <ul style="list-style-type: none"> Yodoquinol v.o. 30-40 mg/kg/día divididos cada 8 h × 20 días; O Paromomicina v.o. 25-35 mg/kg/día divididos cada 8 h × 7 días

(Continúa)

Tabla 366.14 Tratamiento antibiótico para la diarrea infecciosa (cont.)

MICROORGANISMO	INDICACIÓN DE TRATAMIENTO	POSOLOGÍA Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
<i>Giardia intestinalis</i>	Síntomas persistentes	<ul style="list-style-type: none"> Tinidazol v.o. 50 mg/kg, dosis única, máx. 2 g (para niños ≥ 3 años); O Nitazoxanida v.o.; O <ul style="list-style-type: none"> 1-3 años: 100 mg/12 h × 3 días 4-11 años: 200 mg/12 h × 3 días Mayores de 11 años: 500 mg/12 h × 3 días Metronidazol v.o. 30-40 mg/kg/día divididos cada 8 h × 7 días (máx. 250 mg por dosis)
<i>Cryptosporidium spp.</i>	Tratar a los huéspedes inmunodeprimidos e infectados por el VIH, aunque la eficacia es dudosa Puede que el tratamiento no sea necesario en huéspedes no inmunodeprimidos	<p>Niños inmunocompetentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nitazoxanida, al igual que para <i>Giardia</i> <p>Trasplantes de órgano sólido:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nitazoxanida, al igual que para <i>Giardia</i>, × 14 días; reducir la inmunosupresión si es posible y considerar la paromomicina combinada con azitromicina para los síntomas graves o el fracaso del tratamiento <p>Niños infectados por el VIH:</p> <ul style="list-style-type: none"> El tratamiento antirretroviral combinado es el tratamiento primario Nitazoxanida, al igual que para <i>Giardia</i>, generalmente durante 3-14 días, mientras se espera la recuperación de los linfocitos CD4; O Considerar paromomicina sola o combinada con azitromicina en casos graves o si fracasa el tratamiento
<i>Cyclospora spp</i> <i>Isospora belli</i> (ahora denominada <i>Cystoisospora belli</i>)	Todos los niños sintomáticos	TMP 5 mg/kg/día y SMX 25 mg/kg/día v.o. divididos cada 12 h × 7-10 días (los niños infectados por el VIH pueden requerir ciclos más largos)
<i>Blastocystis hominis</i>	La relevancia de <i>B. hominis</i> como causa de enfermedad es controvertida, por lo que el tratamiento debería reservarse para quienes tengan síntomas sugestivos y no presenten otro patógeno que pudiese ser la causa	<ul style="list-style-type: none"> Metronidazol v.o. 30-40 mg/kg/día divididos cada 8 h × 7-10 días; O Nitazoxanida, como para <i>Giardia</i>; O TMP-SMX como para <i>Cyclospora</i>; O Tinidazol, como para <i>Giardia</i>

ECEI, *Escherichia coli* enteroinvasiva; ECEP, *E. coli* enteropatógena; ECET, *E. coli* enterotoxígena; GI, gastrointestinal; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; máx., máximo; OMS, Organización Mundial de la Salud; SMX, sulfametoxazol; TMP, trimetoprima; v.r., vía rectal.

*La azitromicina y las fluoroquinolonas deberían evitarse en pacientes que tomen el antipalúdico artemeter. Estos fármacos pueden prolongar el intervalo QT en el ECG y causar arritmias.

PREVENCIÓN

Promoción de la lactancia materna exclusiva

La lactancia materna exclusiva (ausencia total de administración de otro líquido o alimento durante los primeros 6 meses de vida) protege a los lactantes pequeños de la enfermedad diarreica al potenciar la inmunidad pasiva y por la reducción de la ingesta de alimento y agua potencialmente contaminados. En los países en vías de desarrollo, la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida se considera ampliamente como una de las intervenciones más eficaces para reducir el riesgo de mortalidad infantil prematura y puede evitar el 12% de todos los fallecimientos de niños menores de 5 años. La suplementación con vitamina A reduce la mortalidad de cualquier causa un 25% y la mortalidad específica de la diarrea un 30%.

Inmunización frente a rotavirus

Se han aprobado tres vacunas orales vivas contra rotavirus: la vacuna humana-bovina pentavalente G1, G2, G3, G4, P[8] de tres dosis (RotaTeq), la vacuna humana monovalente G1P[8] de dos dosis (ROTARIX) y la vacuna humana-bovina monovalente 116E G6P[11] de tres dosis (Rotavax). Las vacunas han permitido unas reducciones sustanciales de las hospitalizaciones asociadas a rotavirus y a todas las causas para la enfermedad diarreica tanto en lactantes vacunados (protección directa) como en personas no vacunadas (protección indirecta o «de rebaño»), así como unas reducciones de las consultas por diarrea menos grave causada por rotavirus. En algunos países, se han demostrado reducciones de la mortalidad por diarrea de cualquier causa.

La inclusión en los programas vacunales se ha diferido en los contextos de recursos bajos, donde se produce el mayor número de casos de enfermedad grave y de muertes; sin embargo, Gavi (Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización) ha apoyado la introducción de la vacuna contra rotavirus en más de 40 países hasta el momento. Aunque la eficacia de la vacuna contra la GEA grave por rotavirus es menor (50-64%) en los países con altos recursos, el número de GEA graves por rotavirus que se previene por cada niño vacunado es mayor, debido a la tasa basal sustancialmente mayor de gastroenteritis grave por rotavirus en los países en vías de desarrollo. Se han

descrito casos de infección por rotavirus asociada a la vacuna (virus vivo) en niños con inmunodeficiencia combinada grave, pero se ha demostrado la seguridad de la vacuna en poblaciones infectadas por el VIH.

En muchos países, se dispone de dos vacunas aprobadas contra el cólera inactivadas y por vía oral (Dukoral para niños a partir de 2 años y ShanChol para niños a partir de 1 año), pero en la actualidad no tienen indicaciones específicas en contextos endémicos y epidémicos en los que podrían reducir la carga de diarrea grave y la mortalidad en niños pequeños. Para los viajeros, recientemente se ha aprobado una vacuna oral viva contra el cólera en monodosis (Vaxchora) para adultos en Estados Unidos. Además, se dispone de dos tipos de vacuna contra la fiebre tifoidea: una vacuna polisacárida que se administra por vía intramuscular y que puede usarse en niños mayores de 2 años (Vivotif) y una vacuna viva atenuada por vía oral que se puede administrar en niños mayores de 6 años (Typhim Vi). Desde hace poco, se dispone de vacunas polisacáridas conjugadas contra la fiebre tifoidea que podrían utilizarse en niños menores de 2 años. En 2018, la Organización Mundial de la Salud publicó unas recomendaciones para el uso de esta vacuna en lactantes y niños a partir de 6 meses que viviesen en áreas endémicas, con campañas de vacunación de rescate, si es posible, para niños de hasta 15 años. La vacuna aún no está disponible en Estados Unidos ni en Europa.

Mejora del agua y de las instalaciones sanitarias y promoción de la higiene personal y doméstica

Gran parte de la reducción de la prevalencia de la diarrea en el mundo desarrollado se debe a la mejora de los estándares de higiene, saneamiento y abastecimiento de aguas. Como dato llamativo, se estima que el 88% de todas las muertes por diarrea en todo el mundo pueden atribuirse a agua no segura, saneamiento inadecuado y mala higiene. El lavado de las manos con jabón y la seguridad en el desecho de los excrementos pueden reducir el riesgo de diarrea un 48% y un 36%, respectivamente y se estima que la mejora de la calidad del agua produce una reducción del 17%.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

366.1 Diarrea del viajero

Karen L. Kotloff

La diarrea del viajero es una complicación común de los visitantes a países en vías de desarrollo y está causada por diversos patógenos, dependientes en parte de la estación y de la región visitada. Es la causa más frecuente (28%) de problema sanitario asociado a viajes en la infancia. La diarrea del viajero puede manifestarse con diarrea acuosa o con disentería. Sin tratamiento, el 90% de los casos se resuelven en una semana y el 98% en un mes tras el inicio. Algunos individuos desarrollan una diarrea más grave o persistente y se deshidratan o presentan malestar general y pueden experimentar complicaciones sistémicas, como bacteriemia y perforación intestinal. Los niños menores de 2 años tienen un riesgo mayor de presentar diarrea del viajero, así como una enfermedad más grave. Según FoodNet, los patógenos identificados con más frecuencia en viajeros en Estados Unidos fueron *Campylobacter* (42%), SNT (32%) y *Shigella* (13%). ECET y los protozoos intestinales (*G. intestinalis* y *E. histolytica*) también son importantes.

TRATAMIENTO

Para los lactantes y niños, la rehidratación, según se describe en el capítulo 366, es apropiada, seguida de una dieta estándar. Los adolescentes y los adultos deben aumentar la ingesta de líquidos ricos en electrolitos. El caolín-pectina, los anticolinérgicos, *Lactobacillus* y el salicilato de bismuto no son tratamientos eficaces. La loperamida, un fármaco antipropulsivo y antisecretor, reduce el número de deposiciones en los niños de mayor edad con diarrea acuosa y mejora el pronóstico cuando se combina con antibióticos en la diarrea del viajero, pero no debe utilizarse en los pacientes febriles o tóxicos con disentería, o en aquellos con diarrea sanguinolenta ni en niños menores de 6 años.

La eficacia de los antibióticos depende de los patógenos y de su perfil de sensibilidad. A la hora de elaborar un plan de tratamiento, se deben sopesar los posibles efectos secundarios frente al tratamiento necesario para una enfermedad breve y autolimitada como es la diarrea del viajero. Los antibióticos no se recomiendan para la diarrea leve que es tolerable, no resulta molesta y no interfiere con las actividades planificadas. Cuando se requiere tratamiento empírico en el extranjero, se recomienda la azitromicina para los niños pequeños. Las fluoroquinolonas se recomiendan para los niños mayores y los adultos como tratamiento de segunda línea, así como para los más pequeños. Un tratamiento de corta duración (3 días) es eficaz. Los viajeros deben recordar que la diarrea puede ser un síntoma de otras enfermedades graves, como el paludismo. Por tanto, si la diarrea persiste o si aparecen otros síntomas, como fiebre, los viajeros deben buscar atención médica. Para obtener información actualizada sobre los patógenos locales y sus patrones de resistencia, puede consultarse la página de internet www.cdc.gov/travel.

Si el paciente ha regresado a casa con diarrea, se puede realizar una evaluación microbiológica antes de comenzar el tratamiento antibiótico. Una diarrea prolongada debería motivar que se realicen más estudios sobre posibles infecciones parasitarias o SNT. Los antibióticos profilácticos para los viajeros no se recomiendan.

PREVENCIÓN

En la consulta previa al viaje, se debería aconsejar a los cuidadores sobre la prevención de la diarrea, los signos, síntomas y tratamiento de la deshidratación, así como sobre el uso de la SRO. La SRO y los antibióticos apropiados para la edad deberían incluirse en un botiquín convencional. Los viajeros deberían beber bebidas embotelladas o enlatadas, o agua hervida. Deben evitar el hielo, las ensaladas y las frutas que no hayan pelado ellos mismos. Si es posible, los alimentos se deben tomar calientes. El pescado crudo o semicrudo constituye un riesgo, al igual que comer en un restaurante en lugar de en una casa particular. Las piscinas y otros sitios acuáticos recreativos también pueden estar contaminados.

No se recomienda la quimioprofilaxis rutinaria para los niños o adultos previamente sanos. Sin embargo, los viajeros deberían llevar azitromicina (menores de 16 años) o ciprofloxacino (mayores de 16 años) y comenzar con tratamiento antibiótico si desarrollan diarrea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 367

Diarrea crónica

Anat Guz-Mark y Raanan Shamir

DEFINICIÓN EPIDEMIOLÓGICA

La diarrea crónica se define como un volumen de heces mayor de 10 g/kg/día en lactantes/niños pequeños y mayor de 200 g/día en niños mayores con una duración de 4 semanas. La diarrea persistente comienza de forma aguda, pero dura más de 14 días. En la práctica, esto significa evacuar deposiciones sueltas o acuosas más de 3 veces al día. *Despertarse por la noche para defecar suele ser un signo de una diarrea de causa orgánica.* Su epidemiología responde a 2 patrones diferentes. En los países en vías de desarrollo, la diarrea crónica suele deberse a una infección intestinal que dura más de lo esperado. Este síndrome suele definirse como una **diarrea prolongada (persistente)** y no hay una distinción clara entre esta y la diarrea crónica. En los países con un nivel socioeconómico elevado, la diarrea crónica es menos habitual y su etiología es más variada, con un patrón relacionado con la edad. El pronóstico de la diarrea depende de su causa y oscila desde afecciones benignas y autolimitadas, como la diarrea de los niños pequeños, hasta enfermedades congénitas graves, como la enfermedad por inclusión microvellosa, que puede causar un fracaso intestinal progresivo.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos de la diarrea suelen dividirse en **secretores** y **osmóticos**, pero a menudo intervienen ambos. Además, pueden contribuir *trastornos inflamatorios y de la motilidad*. La diarrea secretora suele asociarse con grandes volúmenes de heces acuosas y persiste cuando se retira la alimentación oral. La diarrea osmótica depende de la alimentación oral y los volúmenes de heces no suelen ser tan masivos como en la forma secretora (fig. 367.1).

La **diarrea secretora** se caracteriza por flujos activos de agua y electrolitos hacia la luz intestinal, que son secundarios a la inhibición de la absorción neutra de NaCl en los enterocitos de las microvellosidades o a un incremento de la secreción electrógena de cloruro en las células de las criptas secretoras debida a la apertura del canal de cloruro regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). El resultado es una mayor secreción desde las criptas que la absorción en las vellosidades, que persiste durante el ayuno. Los otros componentes de la maquinaria secretora de iones en el enterocito son: 1) el cotransportador Na-K-2Cl para la entrada de cloruro en el enterocito, 2) la bomba Na-K (que reduce la concentración intracelular de Na⁺, lo que determina el gradiente que dirige una mayor entrada de Na⁺) y 3) el canal

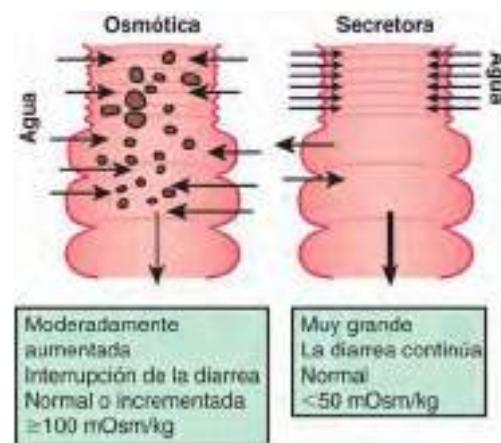


Fig. 367.1 Vías de diarrea osmótica y secretora. La diarrea osmótica se debe a una lesión funcional o estructural del epitelio intestinal. Los solutos no absorbidos y con actividad osmótica arrastran agua hacia la luz. La osmolalidad de las heces y el hiato iónico suelen estar aumentados. La diarrea se interrumpe en los niños cuando no comen. En la diarrea secretora, los iones se bombean de forma activa al intestino por la acción de secretagogos exógenos y endógenos. Por lo general, no existe una lesión intestinal. La osmolalidad y el hiato iónico están dentro del rango de referencia. Se pierden grandes volúmenes de heces con independencia de la ingesta alimentaria.

Tabla 367.1 Principales etiologías de diarrea crónica en niños mayores y menores de 2 años

ETIOLOGÍA	MENORES DE 2 AÑOS	MAYORES DE 2 AÑOS
Infecciones	+++	+++
Síndrome postenteritis	+++	+++
Inmunodeficiencia	++	Rara
Enfermedad celíaca	+++ (tras la introducción del gluten)	+++
Alergia alimentaria	+++	+
Enfermedad inflamatoria intestinal	+ (rara)	+++
Insuficiencia pancreática	++	++
Colestasis e insuficiencia de ácidos biliares	++	++
Fibrosis quística	++	+
Intolerancia a la lactosa	++ (sobre todo postinfecciosa)	+++
Linfangiectasia intestinal	+	+
Trastornos de la motilidad	++	Raros
Síndrome del intestino corto	+++	+
Diarrea de los niños pequeños y funcional	++	++
Ingesta excesiva de zumos de frutas y líquidos	++	++
Trastornos diarréicos congénitos, incluidos los defectos estructurales de los enterocitos y los síndromes de malabsorción enzimática o de transporte	++	Improbables

selectivo de K⁺ (que permite al K⁺, una vez que ha entrado en la célula junto con el Na⁺, volver al líquido extracelular).

La secreción electrógena está inducida por un incremento de la concentración intracelular de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), guanosina monofosfato cíclico (GMPc) o calcio en respuesta a las enterotoxinas microbianas, o a moléculas endógenas endocrinas o no endocrinas, como las citocinas inflamatorias. Otro mecanismo de diarrea secretora es la inhibición de la vía electroneutra acoplada al NaCl, que implica los intercambiadores Na⁺/H⁺ y Cl⁻/HCO₃⁻. Los defectos de los genes de estos intercambiadores son responsables de la diarrea congénita de Na⁺ y Cl⁻, respectivamente.

La **diarrea osmótica** se debe a la presencia de nutrientes no absorbidos en la luz intestinal, debido a uno o más de los siguientes mecanismos: 1) lesión intestinal (como en las infecciones entéricas), 2) reducción de la superficie de absorción funcional (como en la enfermedad celíaca), 3) déficit de una enzima digestiva o transportadora de nutrientes (como en la deficiencia de lactasa), 4) disminución del tiempo de tránsito intestinal (como en la diarrea funcional) y 5) sobrecarga de nutrientes que supera la capacidad digestiva (p. ej., sobrealimentación, sorbitol de los zumos de frutas). Con independencia del mecanismo, la fuerza osmótica generada por los solutos no absorbidos arrastra el agua a la luz intestinal. Un ejemplo de diarrea osmótica es la intolerancia a la lactosa. La lactosa, si no se absorbe en el intestino delgado, alcanza el colon, donde se fermenta hasta producir ácidos orgánicos de cadena corta, liberando hidrógeno que se detecta en la prueba del aliento de lactosa, lo que genera una sobrecarga osmótica. Otro factor de riesgo para la diarrea osmótica crónica que suele observarse en pacientes con síndrome de intestino irritable asociado a diarrea son los alimentos que contienen oligo-di-monosacáridos y polioles fermentables.

En muchos niños, la diarrea crónica puede deberse a la combinación de varios mecanismos.

ETIOLOGÍA

En la [tabla 367.1](#) se resumen las etiologías principales de la diarrea crónica en los lactantes y niños.

Infecciosa

Las **infecciones entéricas** son la causa más frecuente con gran diferencia de diarrea persistente o crónica en los países en vías de desarrollo e industrializados, pero el pronóstico suele ser bastante diferente. En los primeros, otros procesos asociados, como VIH/SIDA, paludismo o tuberculosis, provocan malnutrición que altera la respuesta inmunitaria del niño, potenciando de este modo la probabilidad de que se prolongue la diarrea o de que se adquiera otra infección entérica. En los niños con VIH/SIDA, la infección viral deteriora por sí misma la función inmunitaria y puede desencadenar un círculo vicioso con malnutrición. Las infecciones secuenciales con el mismo patógeno o con otros diferentes también pueden causar diarrea crónica. *Escherichia coli*

Tabla 367.2

Lista comparativa de patógenos prevalentes y cuadros en niños con diarrea infecciosa persistente en países industrializados y en vías de desarrollo

PAÍSES INDUSTRIALIZADOS	PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO
<i>Clostridium difficile</i> <i>Escherichia coli</i> enteroagregativa	<i>E. coli</i> enteroaggregativa <i>E. coli</i> atípica <i>Shigella</i> <i>E. coli</i> productora de enterotoxina termoestable/termolábil
Astrovirus Norovirus Rotavirus*	Rotavirus* <i>Cryptosporidium</i> <i>Giardia lamblia</i> Esprúe tropical
Sobrecimiento bacteriano del intestino delgado (SBID) Síndrome de diarrea postenteritis	

*Más frecuentes en países industrializados que en países en vías de desarrollo como patógeno de diarrea crónica.

enteroadhesiva y *Giardia lamblia* se han implicado en la diarrea crónica en los países en vías de desarrollo, mientras que en los países desarrollados, la diarrea infecciosa crónica suele seguir una evolución benigna y la etiología suele ser viral, sobre todo por rotavirus y norovirus ([tabla 367.2](#)).

La diarrea crónica en viajeros a países en vías de desarrollo o expatriados de ellos puede depender del país de origen. Sin embargo, los patógenos comunes son *E. coli*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella* y los virus entéricos. Otros patógenos menos frecuentes son las amebas, *Strongyloides* y el esprúe tropical.

Los microorganismos oportunistas provocan diarrea de forma exclusiva, más grave o por períodos más prolongados, en poblaciones específicas, como los niños inmunodeprimidos. Determinados patógenos causan diarrea crónica o exacerbaciones en numerosas enfermedades crónicas. *Clostridium difficile* o citomegalovirus actúan como patógenos oportunistas en pacientes oncológicos y en pacientes con enfermedades intestinales inflamatorias. *Cryptosporidium* puede inducir una diarrea prolongada grave en pacientes con SIDA.

El **sobrecimiento bacteriano del intestino delgado** produce una diarrea crónica por una interacción directa entre el microorganismo y el enterocito o por la desconjugación y dihidroxilación de las sales biliares y

la hidroxilación de los ácidos grasos, debido a una proliferación anómala de las bacterias en el intestino proximal.

El **síndrome diarréico postenteritis** (cap. 364.4) es una afección clínico anatomo-patológica en la que la lesión de la mucosa del intestino delgado persiste después de una gastroenteritis aguda. La sensibilización a antígenos alimentarios, una deficiencia secundaria de disacaridasa, infecciones persistentes, la reinfección con un patógeno entérico, o los efectos adversos de la medicación pueden ser responsables del síndrome diarréico postenteritis, al parecer por disregulación de la microbiota intestinal. La diarrea funcional, que puede guardar relación con la patogenia del síndrome de intestino irritable, puede deberse a complicaciones de una gastroenteritis aguda.

Inflamatoria/inmunológica

La **enfermedad celíaca** (cap. 364.2) es una intolerancia permanente al gluten que tiene una base genética y que afecta a alrededor de 1/100 personas, dependiendo del origen geográfico. En el huésped genéticamente susceptible, la gliadina, la proteína principal del gluten, reacciona con el sistema inmunitario para inducir atrofia vellositaria. Una reducción de la superficie de absorción intestinal es responsable de la diarrea en la enfermedad celíaca, que es reversible si se instaura una dieta estricta sin gluten.

La **alergia alimentaria (sobre todo alergia a las proteínas de la leche de vaca)**, (cap. 176) puede manifestarse como diarrea crónica durante la lactancia. Una respuesta inmunitaria anómala a las proteínas alimentarias puede causar una proctitis/colitis o una enteropatía. La **gastroenteritis eosinofílica** se caracteriza por infiltración eosinofílica de la pared intestinal y muestra una asociación estrecha con la atopía. Sin embargo, mientras que la diarrea en la alergia alimentaria responde a la retirada del alimento responsable, esto no siempre sucede en la gastroenteritis eosinofílica, en la que podría necesitarse inmunosupresión.

Las **enfermedades intestinales inflamatorias, incluida la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la enfermedad intestinal inflamatoria indeterminada**, son causas destacadas de diarrea crónica, que a menudo se asocian a dolor abdominal, elevación de marcadores inflamatorios y aumento de las concentraciones de calprotectina o lactoferrina (v. cap. 362). La edad de inicio de la enfermedad intestinal inflamatoria es amplia, y se han descrito casos infrecuentes en el primer mes de vida, pero el pico de incidencia en la infancia se produce durante la adolescencia. La gravedad de los síntomas es sumamente variable, con un patrón caracterizado por períodos prolongados de bienestar, seguidos de exacerbaciones.

Los **procesos autoinmunes** pueden afectar al epitelio intestinal de forma aislada o en asociación con síntomas extraintestinales. La **enteropatía autoinmune** se asocia con la producción de anticuerpos antienterocito y anti-célula caliciforme, sobre todo inmunoglobulina A, pero también inmunoglobulina G, dirigidos contra los componentes del borde en cepillo o el citoplasma del enterocito, así como por una respuesta autoinmunitaria celular con activación de los linfocitos T de la mucosa. El **síndrome IPEX** (disregulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligadas al cromosoma X) se asocia con mutaciones génicas variables y fenotipos de diarrea crónica (en el cap. 364.3 se describe con más detalle la enteropatía autoinmune y el síndrome IPEX).

La **inmunodeficiencia** puede presentarse como una diarrea crónica en la infancia. En estos casos (p. ej., inmunodeficiencia combinada grave o SIDA), el niño se puede infectar por un patógeno oportunista, puede presentar una diarrea persistente debido a un patógeno que suele causar una gastroenteritis aguda, o puede infectarse por varios patógenos diferentes recidivantes que provocan una lesión de la mucosa intestinal. Otros defectos inmunorreguladores, observados en pacientes con agammaglobulinemia, deficiencia aislada de inmunoglobulina A e inmunodeficiencia común variable, pueden causar una diarrea infecciosa persistente.

Deficiencia pancreática

La diarrea crónica puede ser una manifestación de una mala digestión debida a **trastornos pancreáticos exocrinos** (v. caps. 376 y 378.2). En la mayoría de los pacientes con **fibrosis quística**, la insuficiencia pancreática provoca malabsorción de grasas (estearorrea) y proteínas. En el **síndrome de Shwachman-Diamond**, la hipoplasia pancreática exocrina puede asociarse a neutropenia, cambios óseos y pérdida intestinal de proteínas. Los defectos enzimáticos pancreáticos específicos aislados causan malabsorción de grasas y/o proteínas. La pancreatitis familiar, asociada a una mutación del gen del tripsinógeno, puede asociarse a insuficiencia pancreática y diarrea crónica. Las mutaciones en *CFTR*, *CTRC*, *PRSS1*, *PRSS2*, *SPINK1* y *SPINK5* se asocian a pancreatitis hereditaria.

Trastornos del hígado y de los ácidos biliares

Los trastornos hepáticos y la **colestasis** pueden causar una disminución de las sales biliares, lo que provoca malabsorción de grasas y causa diarrea crónica en forma de estearorrea. La pérdida de ácidos biliares puede asociarse

a enfermedades del ileon terminal, como enfermedad de Crohn o a una afección tras una resección ileal. En la **malabsorción primaria de ácidos biliares**, los recién nacidos y los lactantes de corta edad presentan diarrea crónica y malabsorción de grasa debido a mutaciones del transportador ileal de ácidos biliares. Además de la malabsorción de grasas, la pérdida de ácidos biliares por la luz intestinal es una forma de diarrea secretora por sí misma (denominada **diarrea coloreica**, que suele asociarse a una dermatitis del pañal significativa).

Malabsorción de carbohidratos

Algunas mutaciones genéticas raras (caps. 364.9 y 364.11) pueden causar malabsorción de carbohidratos. Lo más frecuente es que la **intolerancia a la lactosa sea secundaria** a una deficiencia de lactasa causada por una lesión de la mucosa intestinal (por lo general como parte de un síndrome postenteritis, que es un proceso autolimitado). Dependiendo de la etnicidad, una pérdida progresiva y relacionada con la edad de la actividad de lactasa puede comenzar alrededor de los 7 años. Afeta a alrededor del 80% de la población de raza no blanca y la hipolactasia adquirida puede ser responsable de diarrea crónica en niños mayores que toman leche de vaca (deficiencia de lactasa de tipo adulto).

De forma similar, la **malabsorción de fructosa** es frecuente en los países occidentales, con estimaciones de hasta el 40% de la población. Estas personas no pueden absorber la fructosa y suelen desarrollar distensión y dolor abdominales, diarrea y flatulencia. No suelen tener hepatopatía. Esto contrasta con la **intolerancia hereditaria a la fructosa**, un trastorno genético infrecuente con una incidencia estimada de 1/20.000-30.000. Esta enfermedad se asocia con mutaciones del gen *ASDOB*, que codifica la enzima aldolasa B, que se encuentra sobre todo en el hígado e interviene en el metabolismo de la fructosa. Las personas con intolerancia hereditaria a la fructosa pueden tener náuseas, dolor/distensión abdominal, vómitos, diarrea e hipoglucemias. La ingestión continua de fructosa provoca *hepatomegalia* y, en última instancia, cirrosis.

Enteropatía perdedora de proteínas

La diarrea crónica puede ser la manifestación de una obstrucción del drenaje linfático intestinal responsable de una enteropatía perdedora de proteínas con estearorrea, diarrea y linopenia. Aparte de la **linfangiectasia intestinal**, muchas enfermedades que causan lesión de la mucosa intestinal también pueden provocar una enteropatía perdedora de proteínas, que se caracteriza por hipoproteinemia y elevación de la α_1 -antitripsina fecal (v. cap. 364.3).

Trastornos de la motilidad

Dentro de los trastornos de motilidad intestinal están el desarrollo y la función anormales del sistema nervioso entérico, como la **enfermedad de Hirschsprung y la seudoobstrucción intestinal crónica** (que abarca las formas neurógena y miógena). Otros trastornos de la motilidad pueden ser secundarios a procesos extraintestinales, como el **hipertiroidismo** y la **esclerodermia**. Los trastornos de la motilidad se asocian con estreñimiento o diarrea, o con ambos, pero el primero suele dominar el cuadro clínico.

Síndrome del intestino corto

El síndrome del intestino corto es la etiología individual más frecuente de fracaso intestinal en pediatría (cap. 364.7). Muchas anomalías intestinales, como las estenosis, la atresia segmentaria, la gastrosquisis y la malrotación pueden requerir una resección quirúrgica, pero la causa primaria más frecuente de intestino corto es la enterocolitis necrotizante. En raras ocasiones, un niño puede nacer con intestino delgado corto congénito. En estas afecciones, el intestino residual puede ser insuficiente para realizar sus funciones de digestión y absorción, lo que provoca diarrea crónica grave, malnutrición y fallo de medro y requiere tratamiento a largo plazo con nutrición parenteral.

Diarrea inespecífica, incluida la diarrea de los niños pequeños

La etiología más benigna y frecuente de diarrea crónica es la diarrea crónica inespecífica, que engloba la **diarrea funcional** (o **diarrea de los niños pequeños**) en los menores de 4 años de edad y el **síndrome del intestino irritable** a partir de los 5 años. Es la causa principal de diarrea crónica en niños por lo demás sanos. La diarrea de los niños pequeños se define por la expulsión diaria indolora recidivante de 4 o más defecaciones no formadas de gran volumen, durante 4 semanas o más, con inicio en la lactancia o en los años preescolares. No suele haber defecación nocturna. El niño no parece afectado por la diarrea, no hay signos de fallo de medro y los síntomas se resuelven espontáneamente en la edad escolar.

La diarrea también puede deberse a una **ingesta excesiva de líquidos y de hidratos de carbono no absorbibles**. Si la ingesta de líquidos del niño es mayor de 150 ml/kg/24 h, dicha ingesta debería reducirse a no más de 90 ml/kg/24 h para reducir la frecuencia y el volumen de las defecaciones. Si los antecedentes alimentarios sugieren que el niño ingiere una cantidad significativa de zumos de frutas, debería reducirse la cantidad de los zumos responsables. *El sorbitol, que es un azúcar no absorbible, está presente en los zumos de manzana, pera y ciruela, y puede causar diarrea en los niños pequeños.* Los zumos de manzana y de pera contienen más cantidad de fructosa que de glucosa, lo que se cree que causa diarrea en los niños pequeños. En los niños mayores, el síndrome del intestino irritable suela asociarse a dolor abdominal y puede relacionarse con ansiedad, depresión y otros trastornos psicológicos (cap. 368). Cuando la causa de la diarrea sigue sin determinarse y la evolución clínica no concuerda con trastornos orgánicos, se debería tener en cuenta un trastorno **simulado**.

Trastornos diarréicos congénitos

La etiología más grave de diarrea crónica engloba varias afecciones heterogéneas congénitas que suelen denominarse **síndrome de diarrea refractaria o prolongada**, que se debe a un defecto permanente de la estructura o función del intestino, cuya consecuencia es un fracaso intestinal progresivo y a menudo irreversible. Recientemente se han identificado las bases genéticas y moleculares de varias causas de diarrea prolongada y se ha propuesto una clasificación nueva para los **trastornos diarréicos congénitos (TDC)** ([tabla 367.3](#)). Los TDC son un grupo de enteropatías, graves pero infrecuentes, con una presentación clínica similar a pesar de una patogenia y resultado diferentes. La diarrea puede ser secretora u osmótica, dependiendo del defecto específico. A menudo se produce una diarrea grave al nacer o poco después, pero en sus formas más leves puede pasar desapercibida durante varios años. Los TDC pueden clasificarse en cuatro grupos: defectos de la digestión, absorción y transporte de nutrientes y electrólitos; defectos de la diferenciación y polarización de los enterocitos; defectos de la diferenciación de las células endocrinas; y defectos de la modulación de la respuesta inmunitaria intestinal.

Aunque los TDC son enfermedades raras, en la mayoría de los trastornos específicos se conocen sus defectos genéticos y su transmisión. La incidencia de otros trastornos genéticos asociados a los TDC puede oscilar desde 1/2.500 para la fibrosis quística, 1/5.000 para el déficit de sacarosa-isomaltasa, 1/60.000 para el déficit congénito de lactasa, a 1/400.000 para el síndrome tricohepatointestinal. En la mayoría de los TDC, como el síndrome IPEX, o el síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1, es probable que la aplicación de la secuenciación del exoma aumente la identificación de más pacientes con estas causas inusuales de diarrea crónica. Algunos TDC son más frecuentes en determinados grupos étnicos en los que son comunes los matrimonios consanguíneos, o en ciertas regiones geográficas por el efecto de fundador. El déficit congénito de lactasa es más frecuente en Finlandia; la intolerancia proteica lisinúrica tiene una incidencia mayor en Finlandia y Japón por el efecto fundador, y en estos dos grupos étnicos se observó una mutación específica. Se identificó un defecto en el gen *DGAT1* usando la secuenciación del exoma completo en una familia de judíos askenazies y se asoció a un inicio precoz de vómitos y diarrea no sanguinolenta con enteropatía perdedora de proteínas. Se pueden consultar TDC específicos en los capítulos 364.3 y 364.11.

La mayoría de los casos de síndrome diarréico prolongado no son fáciles de tratar. Su evolución natural guarda relación con la enfermedad intestinal primaria y con el defecto específico en la absorción del nutriente. El tratamiento es más favorable en los trastornos de la motilidad y en la enteropatía autoinmunitaria que en los defectos estructurales de los enterocitos. Los niños con trastornos de la motilidad pueden manifestar síntomas persistentes, pero rara vez son mortales; sin embargo, los niños con defectos estructurales de los enterocitos tienen una evolución más grave, peor pronóstico, y tienen más probabilidades de ser candidatos a trasplante intestinal (v. cap. 365). Algunos TDC de comienzo tardío pueden ser relativamente leves y se diagnostican más tarde.

EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES

Debido al amplio espectro de las etiologías, el enfoque médico debería basarse en algoritmos diagnósticos que comienzan con la valoración de las causas infecciosas, y después con la edad del niño, el patrón ponderal y a continuación los factores clínicos y epidemiológicos. El inicio precoz en el período neonatal es infrecuente y puede sugerir una afección congénita o grave (v. también [tabla 364.3](#)), aunque las infecciones y la alergia alimentaria son más frecuentes en este grupo de edad, y deberían ser una de las

primeras opciones del diagnóstico diferencial junto con las malformaciones gastrointestinales (GI). En una etapa posterior de la lactancia y hasta los 2 años de edad, las infecciones y alergias son las más frecuentes, mientras que las enfermedades inflamatorias son más habituales en los niños mayores y los adolescentes. La enfermedad celiaca y la diarrea inespecífica funcional siempre deberían tenerse en cuenta, con independencia de la edad, debido a su frecuencia relativamente elevada a cualquier edad.

Los antecedentes familiares y personales pueden proporcionar indicaciones útiles que sugieren una etiología congénita, alérgica o inflamatoria. Los antecedentes de *polihidramnios* son compatibles con una diarrea congénita de cloruro o de sodio (donde se observa el hallazgo ecográfico típico de dilatación de las asas intestinales fetales), con la fibrosis quística y con otros TDC, así como los antecedentes familiares de diarrea crónica o refractaria en un familiar que se manifiesta en el primer mes de vida, al igual que la *consanguinidad*. Un inicio agudo de diarrea que evoluciona de forma prolongada sugiere una diarrea postenteritis, una deficiencia secundaria de lactasa, sobrecrecimiento del intestino delgado, o el inicio de una diarrea crónica inespecífica (diarrea del niño pequeño). La presencia de diarrea con alimentos concretos puede indicar una causa nutricional, como la intolerancia a nutrientes específicos (fructosa). La evaluación antropométrica es un paso esencial para evaluar si la diarrea ha afectado a la ganancia de peso y al crecimiento, lo que proporciona una estimación de la gravedad de la diarrea. La normalidad del peso y del crecimiento sugieren una diarrea funcional que puede responder a un tratamiento dietético simple. Debería señalarse que un niño con una diarrea funcional puede recibir un «tratamiento» inapropiado con una dieta hipocalórica diluida para tratar de reducir la diarrea, lo que altera el crecimiento.

La exploración física inicial debería incluir una evaluación general y del estado nutricional. La deshidratación, el marasmo o el kwashiorkor requieren unas intervenciones de soporte precoces para estabilizar al paciente. La evaluación nutricional debería comenzar con la evaluación de las curvas de peso y altura, así como del índice de peso para la altura, con el fin de determinar el impacto de la diarrea sobre el crecimiento. El peso suele verse afectado antes que la altura, pero con el tiempo el crecimiento lineal también se ve afectado, y ambos parámetros pueden ser igual de anómalos a largo plazo. La valoración del estado nutricional engloba la historia dietética, la exploración física, así como pruebas bioquímicas y nutricionales. La ingesta calórica debería determinarse cuantitativamente, hay que determinar los requisitos de energía y se debería apreciar de forma detallada la relación entre las modificaciones de peso y la ingesta de energía. La evaluación de la composición corporal puede realizarse mediante la medición de la circunferencia en la zona media del brazo y el grosor del pliegue tricipital, o mediante un análisis de impedancia bioeléctrica, con un escáner de absorciometría de rayos X de emisión dual, o con pletismografía de aire. Los marcadores bioquímicos, incluida la albúmina, la prealbúmina, la proteína transportadora de retinol, el hierro sérico y la transferrina, pueden ayudar a clasificar la malnutrición, al igual que la semivida de las proteínas séricas puede distinguir entre malnutrición a corto y largo plazo. Siempre debe considerarse la evaluación de las concentraciones de micronutrientes. Las carencias de zinc, magnesio, vitamina A y folato se asocian a diarrea crónica y, por tanto, deberían administrarse siempre que fuese necesario.

En lactantes con diarrea crónica, se debe realizar una anamnesis cuidadosa de la alimentación, que proporcione pistas sobre la alergia o una intolerancia alimentaria específica, como la alergia a la proteína de la leche de vaca, o la deficiencia de sacarosa-isomaltasa. Los síntomas asociados y determinadas pruebas aportan pistas diagnósticas de importancia. Los signos de inflamación general, como fiebre, deposiciones con moco o sangre, y el dolor abdominal sugieren una enfermedad inflamatoria intestinal. La presencia de eczema o asma se asocia a un trastorno alérgico, mientras que las manifestaciones extraintestinales específicas (artritis, diabetes, trombocitopenia, etc.) pueden sugerir una enfermedad autoinmune. Determinadas lesiones cutáneas pueden sugerir una **acrodermatitis enteropática**, que podría responder a la suplementación de zinc. Determinadas anomalías faciales y un pelo lanoso se asocian a diarrea fenotípica.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los estudios microbiológicos de las muestras de heces deberían incluir una lista exhaustiva de bacterias, virus y protozoos. El sobrecrecimiento bacteriano intestinal proximal puede evaluarse utilizando la prueba de hidrógeno en el aliento con lactulosa, aunque los resultados falsos positivos son frecuentes (v. cap. 364.4).

Los primeros estudios diagnósticos de un niño con diarrea crónica deberían incluir siempre una valoración de una posible inflamación intestinal midiendo la calprotectina o la lactoferrina fecal, así como pruebas serológicas para enfermedad celiaca (v. cap. 364.2). El papel de la biopsia de mucosa

Tabla 367.3

Clasificación de los trastornos diarreicos congénitos en función de su defecto molecular y de su herencia

DEFECTOS DE DIGESTIÓN, ABSORCIÓN Y TRANSPORTE DE NUTRIENTES Y ELECTRÓLITOS				
ENFERMEDAD	NOMBRE DEL GEN	LOCALIZACIÓN DEL GEN	TRANSMISIÓN E INCIDENCIA	MECANISMO
GENES QUE CODIFICAN ENZIMAS DEL BORDE EN CEPILLO				
Deficiencia congénita de lactasa	LCT	2q21.3	AR, 1/60.000 en Finlandia; menor en otros grupos étnicos	Osmótica
Déficit congénito de sacarasa-isomaltasa	SI	3q26.1	AR, 1/5.000; incidencia mayor en Groenlandia, Alaska, y Canadá	Osmótica
Déficit congénito de maltasa-glucamilasa	No definido	—	Pocos casos descritos	Osmótica
GENES QUE CODIFICAN TRANSPORTADORES DE MEMBRANA				
Malabsorción de glucosa-galactosa	SLC5A1	22q13.1	AR, se han descrito unos pocos cientos	Osmótica
Malabsorción de fructosa	No definido	—	Hasta el 40%	Osmótica
Síndrome de Fanconi-Bickel	SLC2A2	3q26.2	AR, raro, frecuencia mayor en la consanguinidad	Osmótica
Acrodermatitis enteropática	SLC39A4	8q24.3	AR, 1/500.000	Osmótica
Diarrea de cloruro congénita	SLC26A3	7q31.1	AR, esporádica; frecuente en algunas etnias	Osmótica
Intolerancia proteica lisinúrica	SLC7A7	14q11.2	AR, aproximadamente 1/60.000 en Finlandia y Japón; rara en otros grupos étnicos	Osmótica
Malabsorción primaria de ácidos biliares	SLC10A2	13q33.1	AR	Secretora
Fibrosis quística	CFTR	7q31.2	AR, 1/ 2.500	Osmótica
GENES QUE CODIFICAN ENZIMAS PANCREÁTICAS				
Déficit de enterocinasa	PRSS7	21q21	AR	Osmótica
Pancreatitis hereditaria	PRSS1	7q34	AD, casos con mutaciones compuestas en genes diferentes; las mutaciones de SPINK1 también pueden ocasionar pancreatitis tropical	Osmótica
	PRSS2	7q34		
	SPINK1	5q32		
	CTRC	1p36.21		
Ausencia congénita de lipasa pancreática	PNLIP	10q25.3	AR	Osmótica
GENES QUE CODIFICAN PROTEÍNAS DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS				
Abetalipoproteinemia	MTP	4q27	AR, cerca de 100 casos descritos; frecuencia mayor en judíos askenazí	Osmótica
Hipobetalipoproteinemia	APOB	2p24.1	Autosómica codominante	Osmótica
Enfermedad de retención de quilomicrones	SAR1B	5q31.1	AR, cerca de 40 casos descritos	Osmótica
GENES QUE CODIFICAN OTROS TIPOS DE PROTEÍNAS				
Diarrea de sodio congénita (DSC)	SPINT2 (solo DSC sindrómica)	19q13.2 5p15.33	AR	Osmótica
Síndrome de Shwachman-Diamond	SLC9A3	7q11	AR	Osmótica
Mutación activadora de guanilato ciclase C	SBDS	12p12.3	AD	Secretora
GUCY2C				
GENES QUE CODIFICAN OTRAS ENZIMAS				
Defecto de la síntesis de triglicéridos	DGAT1	8q24.3	AR	Enteropatía perdedora de proteínas
DEFECTOS DE LA DIFERENCIACIÓN Y POLARIZACIÓN DEL ENTEROCITO				
Enfermedad por inclusión microvellosa	MYO5B	18q21.1	AR; rara; frecuencia mayor entre los indios Navajo	Secretora
Enteropatía congénita en penacho	EPCAM	2p21	AR; 1/50.000-100.000; frecuencia mayor entre los árabes	Secretora
Síndrome tricohepatointérico	TTC37 SKIV2L	5q15 6p21.33	AR; 1/400.000	Secretora
DEFECTOS DE LA DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS ENTEROENDOCRINAS				
Diarrea de malabsorción congénita	NEUROG3	10q22.1	AR; pocos casos descritos	Osmótica
Déficit de proproteína convertasa 1/3	PCSK1	5q15	AR	Osmótica
DEFECTOS DE LA MODULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNITARIA INTESTINAL				
Síndrome poliglandular autoinmune de tipo 1	AIRE	21q22.3	AR; AD (1 familia)	Secretora
Síndrome de disregulación inmunitaria y poliendocrinopatía ligado al X (IPEX).	FOXP3	Xp11.23	Ligado al cromosoma X (se han descrito casos autosómicos), muy raro	Secretora
Síndrome similar al IPEX	No definido	—	No ligado al X	Secretora

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva.

viene condicionado por la evaluación diagnóstica invasiva en consulta con un gastroenterólogo pediátrico.

La evaluación no invasiva de las funciones de digestión-absorción y de la inflamación intestinal desempeña un papel clave en el estudio diagnóstico ([tabla 367.4](#)). Las anomalías de la función de digestión-absorción sugieren una afectación del intestino delgado, mientras que la inflamación intestinal,

como se demuestra por el incremento de calprotectina y de óxido nítrico rectal, sugiere colitis.

La determinación de la naturaleza osmótica frente a secretora de la diarrea en neonatos y lactantes con una diarrea prolongada es especialmente importante. El **hiato osmolar fecal**, denominado en ocasiones hiato iónico fecal, se calcula con la fórmula 290 mOsm/kg (u osmolalidad fecal medida)

Tabla 367.4

Pruebas no invasivas para determinar las funciones de digestión-absorción intestinales, así como la inflamación intestinal

PRUEBA	VALORES DE REFERENCIA	IMPlicación
Concentración de α_1 -antitripsina	<0,9 mg/g heces	Aumento de la permeabilidad intestinal y pérdida de proteínas
Esteatocrito	<2,5% (>2 años de edad) de incremento sobre los valores relacionados con la edad (<2 años)	Malabsorción de grasa
Sustancias reductoras fecales	Ausentes	Malabsorción de carbohidratos
Concentración de elastasa	>200 $\mu\text{g}/\text{g}$ heces	Función pancreática
Concentración de quimotripsina	>7,5 U/g >375 U/24 h	Función pancreática
Sangre oculta en heces	Ausente	Pérdida de sangre fecal/inflamación
Concentración de calprotectina fecal	<100 $\mu\text{g}/\text{g}$ (en niños de hasta 4 años) <50 $\mu\text{g}/\text{g}$ (mayores de 4 años)	Inflamación intestinal
Leucocitos fecales	<5/campo microscópico	Inflamación colónica
Lactoferrina fecal	Ausente	Inflamación
Óxido nítrico en el dializado rectal	<5 μM de $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$	Inflamación rectal
Prueba dual de absorción de azúcares (celobiosa/manitol)	Proporción de excreción urinaria: $0,010 \pm 0,018$	Aumento de la permeabilidad intestinal
Carga oral de xilosa	25 mg/dl	Disminución de la superficie intestinal

menos [$2 \times (\text{Na fecal} + \text{K fecal})$]. Si el hiato osmolar es mayor de 100 mOsm/kg, la osmolalidad se debe a solutos osmóticamente activos ingeridos o no absorbidos o de los iones no medidos. En cambio, en la diarrea secretora suele observarse un hiato bajo (<50 mOsm/kg). También es importante medir la concentración de Cl^- en las heces para descartar un TDC, que se caracteriza por un hiato osmolar bajo debido a pérdidas fecales de Cl^- elevadas (>90 mmol/l).

Mientras que en la mayoría de las etiologías de diarrea crónica el cuadro puede agravarse por la alimentación y las heces tienen características osmóticas o mixtas, en caso de diarrea secretora se debe evaluar la presencia de defectos congénitos en los enterocitos, defectos de la respuesta inmunitaria intestinal (IPEX y enteropatía autoinmune), así como trastornos de malabsorción de ácidos biliares. Debido al solapamiento entre las características secretoras y osmóticas de la diarrea en muchas enfermedades, también se ha introducido una clasificación basada en la respuesta al reposo intestinal. La diarrea grave que persiste con el reposo intestinal es característica de las **enteropatías congénitas** (enfermedad por inclusión microvellosa, enteropatía en penacho, diarrea sindrómica). La diarrea que desaparece con el reposo intestinal puede corresponder a síndromes de malabsorción de carbohidratos o de lípidos, así como a defectos de las células endocrinas. En la mayoría de las demás etiologías, la diarrea puede disminuir significativamente, pero no desaparecer, en respuesta al reposo intestinal, incluidas algunas enfermedades congénitas, así como en enteropatías inflamatorias adquiridas y de otro tipo.

La histología es esencial para establecer el grado de afectación de la mucosa, observando cambios en las células epiteliales o identificando microorganismos intracelulares específicos, como citomegalovirus, o la presencia de parásitos. La microscopia electrónica es esencial para detectar anomalías estructurales celulares, como la enfermedad por inclusión microvellosa. La inmunohistoquímica permite el estudio de la activación inmunitaria de la mucosa, así como de otros tipos celulares (células de músculo liso y neuronas entéricas).

Las pruebas de imagen tienen un papel fundamental en la estrategia diagnóstica. La ecografía abdominal puede ayudar a detectar anomalías hepáticas o pancreáticas o un aumento del grosor de la pared ileal distal que sugiera una enfermedad inflamatoria intestinal. Una radiografía simple de abdomen preliminar es útil para detectar una distensión por gas que sugiere obstrucción intestinal o aumento de retención de heces en el colon. El gas intramural o portal puede observarse en la enterocolitis necrotizante o en la invaginación intestinal. Las anomalías estructurales, como los divertículos, la malrotación, la estenosis, el asa ciega e intestino corto congénito, así como los trastornos de motilidad, pueden apreciarse después de una comida con bario y un tránsito seriado de todo el intestino. La endoscopia con cápsula puede realizarse cuando el paciente pesa más de 10 kg y permite explorar la totalidad del tubo digestivo en busca de cambios estructurales, inflamación o sangrados; la nueva SmarPill mide la presión, el pH y la temperatura a medida que avanza por el tubo digestivo, valorando la motilidad.

Se deben realizar estudios específicos cuando existan dudas diagnósticas concretas. Las pruebas de punción y de parche pueden respaldar un diagnóstico de alergia alimentaria. No obstante, una dieta de eliminación, suspendiendo el alimento nocivo sospechoso de la dieta y con una sobrecarga posterior, es la estrategia más fiable para establecer el diagnóstico. La malabsorción de ácidos biliares puede estudiarse mediante la retención del análogo de ácidos biliares ^{75}Se -ácido homocólico-taurina ($^{75}\text{SeHCAT}$) en la circulación enterohepática. Está indicado realizar una gammagrafía con octreotida radiomarcada cuando se sospecha una proliferación neoplásica de células APUD (captación y descarboxilación de precursores de aminas). En otras enfermedades, diversas pruebas de imagen específicas, como la TC o la colangiopancreatriz resonancia magnética retrógrada endoscópica o la colangiopancreatriz resonancia magnética, pueden tener una utilidad diagnóstica significativa.

Una vez que se han descartado los patógenos infecciosos y que se ha realizado una evaluación nutricional, puede llevarse a cabo un enfoque escalonado del niño con diarrea crónica. Las etiologías principales de la diarrea crónica deben investigarse en función de las características de la diarrea y los nutrientes específicos afectados. La secuenciación del exoma completo o el análisis molecular específico puede ser esencial en los niños con sospecha de TDC. El enfoque diagnóstico secuencial es esencial para minimizar el uso innecesario de procedimientos invasivos y los costes globales, a la vez que se optimiza el rendimiento de la evaluación diagnóstica (tabla 367.5).

TRATAMIENTO

La diarrea crónica asociada con una alteración del estado nutricional siempre debería considerarse una enfermedad grave y el tratamiento debería comenzarse de forma precoz. Dicho tratamiento consta de medidas generales de soporte, rehabilitación nutricional, dieta de eliminación y fármacos. El tratamiento farmacológico consiste en medicaciones para etiologías específicas, así como intervenciones destinadas a contrarrestar la secreción de líquidos y/o estimular la restauración del epitelio intestinal alterado. Debido a que el fallecimiento se debe en la mayoría de los casos a deshidratación, la reposición de las pérdidas hidroelectrolíticas es la intervención precoz fundamental.

La rehabilitación nutricional suele ser esencial y se basa en una evaluación clínica y bioquímica. En la malnutrición moderada o grave, la ingesta calórica debería incrementarse de forma cuidadosa para evitar la aparición del síndrome de realimentación y puede incrementarse progresivamente al 50% o más por encima de las cantidades diarias recomendadas. La capacidad de absorción intestinal debería monitorizarse con pruebas de función digestiva. En los niños con estatorrea, los triglicéridos de cadena media pueden ser la fuente principal de lípidos. Una dieta sin lactosa debería comenzarse en todos los niños con diarrea crónica, como recomienda la Organización Mundial de la Salud. La lactosa suele sustituirse por maltodextrina o por una combinación de carbohidratos complejos. Una fórmula sin sacarosa está indicada en la deficiencia de sacarasa-isomaltasa. Las dietas semielementales

Tabla 367.5 Estudio diagnóstico secuencial para los niños y lactantes con diarrea crónica**EVALUACIÓN INICIAL**

- Antecedentes personales y familiares: ecografía prenatal; antecedentes de alimentación; antecedentes familiares de diarrea prolongada; consanguinidad
- Exploración física: dismorfismo; anomalías esqueléticas; organomegalia; dermatitis
- Estudio de enfermedades infecciosas: coprocultivos; parásitos; virus
- Estudio alérgico: prueba de dieta de eliminación

↓

PRUEBAS DE LABORATORIO

- Análisis de heces: volumen fecal después del ayuno; electrólitos e hiato iónico en heces; pH y sustancias reductoras; esteatocrito; leucocitos fecales y calprotectina; elastasa fecal; α_1 -antitripsina
- Análisis de sangre y de suero: electrólitos séricos; perfil lipídico; albúmina y prealbúmina; amilasa y lipasa; marcadores inflamatorios; amoniaco; serología celiaca

↓

PRUEBAS DE IMAGEN

- Ecografía abdominal: engrosamiento de la pared intestinal; trastornos hepáticos y biliares
- Estudios radiológicos y con contraste: malformaciones congénitas; signos de trastornos de la motilidad

↓

ENDOSCOPIAS E HISTOLOGÍA INTESTINAL

Endoscopia e histología estándar yeyunal/colónica*, morfometría; tinción con PAS; inmunohistoquímica intestinal; microscopía electrónica

↓

INVESTIGACIÓN GENÉTICA

- Análisis molecular específico
- Secuenciación del exoma completo

↓

OTRAS INVESTIGACIONES ESPECIALESPrueba del sudor; pruebas del aliento con carbohidratos específicos; medición de $^{75}\text{SeHCAT}$; anticuerpos antienterocito; estudio de enfermedades metabólicas; estudios de la motilidad; marcadores de tumores neuroendocrinos

*La decisión de realizar una endoscopia alta o baja puede respaldarse por las pruebas no invasivas. PAS, ácido peryódico de Schiff; $^{75}\text{SeHCAT}$, ^{75}Se -ácido homocólico-taurina.

Tabla 367.6 Tratamiento antimicrobiano de la diarrea persistente

	FÁRMACO	INDICACIONES	POSOLOGÍA	DURACIÓN
Antibióticos	Trimetoprima-sulfametoaxazol	<i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp.	6-12 mg/kg/día (de trimetoprima) en 2 dosis divididas al día v.o.	5-7 días
	Azitromicina	<i>Shigella</i> spp., <i>Campylobacter</i>	día 1: 12 mg/kg/día una vez al día v.o. días 2-5: 6 mg/kg/día una vez al día v.o. *alternativa: 10 mg/kg/día una vez al día v.o. durante 3 días	5 días
	Ciprofloxacino	<i>Shigella</i> spp.	20-30 mg/kg/día en 2 dosis divididas, v.o. o i.v.	3 días
	Ceftriaxona	<i>Shigella</i> spp.	50-100 mg/kg/día una vez al día i.m. o i.v.	2-5 días
	Metronidazol	<i>Giardia</i> , <i>Amebiasis</i> , <i>Blastocystis</i> , <i>Clostridium difficile</i>	15-35 mg/kg/día en 2-3 dosis divididas v.o.	7-10 días
	Paromomicina	<i>Amebiasis</i>	25-35 mg/kg/día en 3 dosis divididas v.o.	7 días
	Vancomicina	<i>Clostridium difficile</i>	40 mg/kg/día en 4 dosis divididas v.o.	10 días
Antiparasitario	Nitazoxanida	<i>Amebiasis</i> , <i>Giardiasis</i> , <i>Blastocystis</i> , <i>Cryptosporidiosis</i>	100 mg cada 12 h para niños de 12-47 meses 200 mg cada 12 h para niños de 4-11 años 500 mg cada 12 h para niños mayores de 11 años	3 días
	Albendazol	Infección por <i>Ascaris</i> , <i>ancilostómicos</i> y <i>oxiuros</i>	400 mg	Una toma

Depende del perfil de sensibilidad local. i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; v.o., vía oral.

o elementales tienen el doble objetivo de superar la intolerancia alimentaria (que puede ser la causa principal de la diarrea crónica, sobre todo en la lactancia y la primera infancia) y de facilitar la absorción de nutrientes. La secuencia de eliminación debería graduarse desde dietas menos restringidas hasta más restringidas, por ejemplo, desde un hidrolizado de proteínas de leche de vaca hasta una fórmula basada en aminoácidos, dependiendo de la situación del niño. En los lactantes con un compromiso grave, puede ser conveniente comenzar con una alimentación basada en aminoácidos.

La nutrición enteral o parenteral deberá considerarse cuando la nutrición oral no es factible o fracasa. La nutrición enteral puede administrarse por una sonda nasogástrica o de gastrostomía, y está indicada en los niños que no pueden alimentarse por vía oral, ya sea por enfermedades intestinales primarias o por una debilidad extrema. En la emaciación extrema y en los casos de lesión significativa de la mucosa intestinal, la nutrición enteral podría no tolerarse, y se requiere **nutrición parenteral**.

La suplementación con micronutrientes y vitaminas forma parte de la rehabilitación nutricional y evita problemas adicionales, sobre todo en los

niños malnutridos de países en vías de desarrollo. La suplementación con zinc es un factor destacado tanto en la prevención como en el tratamiento de la diarrea crónica, porque favorece la absorción de hierro, restaura la proliferación epitelial y estimula la respuesta inmunitaria. La rehabilitación nutricional tiene un efecto beneficioso general sobre el estado general del paciente, la función intestinal y la respuesta inmunitaria.

La **diarrea funcional** en los niños puede beneficiarse de una dieta basada en el principio de las «4 F» (disminución de fructosa y fluidos, aumento de grasa [fat] y fibra). El uso de probióticos en la diarrea persistente infecciosa y postinfecciosa en los niños parece ser una opción prometedora como tratamiento complementario, con reducción de la duración de los síntomas, pero aún existe poca evidencia para recomendar su uso rutinario.

El tratamiento farmacológico consiste (dependiendo de la etiología) en antibióticos, supresión inmunitaria y medicamentos que pueden inhibir la pérdida de líquido y favorecer el crecimiento celular. Si se detecta un patógeno bacteriano, se deberían prescribir antibióticos específicos. El tratamiento antibiótico empírico puede usarse en niños con sobrecrecimiento bacteriano

en el intestino delgado, o en quienes se sospeche una diarrea infecciosa. En la tabla 367.6 se resume el tratamiento antibiótico de la diarrea persistente infecciosa. La inmunosupresión debería considerarse en situaciones concretas, como la enteropatía autoinmunitaria y la enfermedad inflamatoria intestinal.

El tratamiento también puede dirigirse a modificar procesos fisiopatológicos específicos. La secreción de iones puede reducirse mediante sustancias antisecretoras, como el racecadotriolo (inhibidor de la encefalina). Se ha descrito que los absorbentes, como la diosmectita, proporcionan un cierto beneficio, con reducción de la duración de la diarrea infecciosa. En la diarrea causada por tumores neuroendocrinos, la enfermedad por inclusión microvellosa y la diarrea grave inducida por enterotoxina, se puede valorar la realización de un tratamiento de prueba con octreotida (análogo de la somatostatina). El zinc fomenta el crecimiento del enterocito y la absorción de iones, y puede ser eficaz cuando la atrofia intestinal y la secreción de iones se asocian. Sin embargo, cuando han fracasado otros intentos y otras medidas de soporte nutricional, la única opción para tratar a los niños con fracaso intestinal, además de mantener un crecimiento y desarrollo adecuados, puede ser la nutrición parenteral a largo plazo o el trasplante intestinal.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

367.1 Diarrea secundaria a tumores neuroendocrinos

Shimon Reif y Raanan Shamir

La incidencia de tumores neuroendocrinos (TNE) originados en el tracto gastrointestinal (GI) está aumentando en todo el mundo. Los TNE suelen considerarse neoplasias malignas de crecimiento lento con una evolución benigna. De hecho, los TNE GI bien diferenciados pueden mostrar un

comportamiento clínico indolente, pero varios estudios recientes indican que a menudo ya presentan metástasis en el momento del diagnóstico. El tumor más frecuente en pediatría es el **carcinoide**, que en la mayoría de los casos es un tumor de bajo grado, sobre todo cuando es pequeño (<1 cm). Se distribuye por igual entre los intestinos delgado y grueso y suele encontrarse en el apéndice. La mayoría de los carcinoides se detectan de forma casual y son asintomáticos, sobre todo los que se localizan en el apéndice. Algunos pacientes con TNE (alrededor del 10%) desarrollarán una diarrea secretora que requiere control sintomático para optimizar la calidad de vida y los resultados clínicos. Estos pacientes presentan un síndrome carcinoide, caracterizado por una producción excesiva de uno o varios péptidos que, cuando se liberan a la circulación, ejercen sus efectos endocrinos y pueden medirse con métodos radioinmunoanalíticos (en el plasma o como sus metabolitos urinarios). Por tanto, estos péptidos actúan como marcadores tumorales. En los tumores clínicamente funcionantes, los péptidos secretados provocan un síndrome reconocible que puede incluir diarrea acuosa. En comparación con el carcinoide, los tumores secretores de polipéptido intestinal vasoactivo (VIPomas) son mucho menos frecuentes. Debido a que el VIP es un péptido vasoactivo más potente, los tumores que lo secretan causan una diarrea más profusa. Hasta el 70% de los pacientes tienen volúmenes mayores de 3 l/día. Aunque los TNE son una causa infrecuente de diarrea acuosa, deberían tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial cuando la diarrea sea inusualmente grave o tenga una evolución crónica (con aparición de depresión hidroelectrolítica). Los TNE GI pueden asociarse con rubefacción, palpitaciones o broncoespasmo. Además, los pacientes pueden tener antecedentes familiares positivos de síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN) 1 o 2 (tabla 367.7).

Las pruebas basales deberían incluir la determinación de cromogranina A plasmática y de ácido 5-hidroxiindolacético urinario (metabolito de la serotonina) y de otros parámetros bioquímicos específicos en función del síndrome que se sospeche (v. tabla 367.7). El mejor modo de localizar cualquier TNE es un método con múltiples modalidades. Puede que se

Tabla 367.7 Diarrea causada por tumores neuroendocrinos

TUMOR Y TIPO CELULAR	LOCALIZACIÓN	MARCADORES	SÍGNOS DE HIPERSECRECIÓN HORMONAL	TRATAMIENTO
Carcinoides	Células argentafines intestinales, por lo general en el intestino medio, también en el intestino anterior y posterior, árbol bronquial ectópico	Serotonin (5-HT), 5-HIAA urinario* (diagnóstico) También producen sustancia P, neuropeptido K, somatostatina, VIP, cromogranina A	Diarrea secretora, dolor abdominal cólico, rubefacción, sibilancias (y lesión valvular cardiaca si se localiza en el intestino anterior)	Resección Análogos de somatostatina (paliativo) MEN-1 genético
Gastrinoma, síndrome de Zollinger-Ellison	Páncreas, intestino delgado, hígado y bazo	Gastrina	Úlceras pépticas múltiples, diarrea secretora	Bloqueantes H ₂ , IBP, resección tumoral, (gastrectomía) MEN-1 genético
Mastocitoma	Cutáneos, intestino, hígado y bazo	Histamina, VIP	Prurito, rubefacción, apnea Si VIP, diarrea	Bloqueantes H ₁ y H ₂ , esteroides, resección si es solitario
Carcinoma medular	Células C del tiroides	Calcitonina, VIP, prostaglandinas	Diarrea secretora	Tiroidectomía radical ± linfadenectomía (MEN-2A/B genético, CMT familiar)
Ganglioneuroma, feocromocitoma, ganglioneuroblastoma, neuroblastoma	Células cromafines; abdominal > otras localizaciones; extrasuprarrenal o suprarrenal	Metanefrinas y catecolaminas, VIP VMA, HMA en el neuroblastoma	Hipertensión, taquicardia, palpitations paroxísticas, diaforesis, ansiedad, diarrea acuosa [†]	Bloqueo α-adrenérgico (PA) y β-adrenérgico perioperatorio con soporte de la volemia, resección tumoral MEN-2 genético (gen RET), VHL, NF-1, SDH
Somatostatinoma	Páncreas	Somatostatina	Diarrea secretora, esteatorrea, colelitiasis, diabetes	Resección MEN-1 genético
VIPoma	Páncreas	VIP, prostaglandinas	Diarrea secretora, aclorhidria, hipopotasemia	Análogos de somatostatina, resección MEN-1 genético

*Las sustancias en negrita son los marcadores principales.

[†]Se ha descrito diarrea solo en pacientes adultos con feocromocitoma.

CMT, carcinoma medular de tiroides; H₁, receptor de histamina de tipo 1; H₂, receptor de histamina de tipo 2; HMA, ácido homovanilílico; IBP, inhibidor de la bomba de protones; MEN-1, neoplasia endocrina múltiple de tipo 1; NF-1, neurofibromatosis de tipo 1; PA, presión arterial; SDH, succinato deshidrogenasa; VHL, enfermedad de von Hippel-Lindau; VIP, polipéptido intestinal vasoactivo; VMA, ácido vaniliomandílico.

Modificada de Spoudeas HA, editor: *Paediatric endocrine tumors. A multidisciplinary consensus statement of best practice from a working group convened under the auspices of the British Society of Paediatric Endocrinology and Diabetes (BSPED) and the United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG)*, Crawley, West Sussex, 2005, Novo Nordisk.

requiera un estudio corporal total con TC, RM y gammagrafía de receptores de somatostatina (porque casi todos los TNE expresan receptores de membrana para pequeños péptidos, como la somatostatina), mediante tomografía por emisión de positrones con galio-68. Las intervenciones terapéuticas pueden consistir en tratamiento quirúrgico, farmacológico y con radioisótopos. Entre los detalles que se deben tener en cuenta al tomar las decisiones terapéuticas se incluyen la extensión y localización de la enfermedad, el grado tumoral, el ritmo de progresión de la enfermedad, los síntomas y las enfermedades concurrentes.

La resección del tumor es el tratamiento de elección cuando es pequeño y localizado. Sin embargo, esta resección es potencialmente peligrosa y puede precipitar crisis adrenérgicas potencialmente mortales. Los tumores carcinoides menores de 2 cm localizados en el apéndice pueden tratarse con apendicectomía simple. Los tumores mayores de 2 cm o localizados en la base del apéndice requieren una hemicolectomía derecha. Por fortuna, las metástasis (sobre todo hepáticas) son infrecuentes en los pacientes pediátricos. El estudio bioquímico del tumor confirmará el tipo de TNE y su clasificación. El tratamiento farmacológico puede consistir en el uso de análogos de somatostatina de acción prolongada. Esto suele producir una mejoría sintomática marcada, incluso de la diarrea. Sin embargo, la mejoría es transitoria en la mayoría de los casos y muchos pacientes desarrollan resistencia a la somatostatina. El everolimus, un inhibidor más específico de la diana de rapamicina (mTOR), por vía oral se ha descrito como tratamiento complementario de la octreotida sobre todo en pacientes adultos. Los datos sugieren un efecto positivo del ondanestron (un antagonista de los receptores de serotonina tipo 3) sobre la diarrea. El tratamiento radioisotópico de receptores peptídicos también se ha descrito como modalidad terapéutica.

El diagnóstico de TNE en pediatría requiere una derivación a genética para descartar un síndrome familiar de predisposición tumoral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Los TFD engloban dos grupos de edad: lactantes y niños pequeños o niños mayores y adolescentes. La aerofagia, el estreñimiento funcional y los vómitos cílicos afectan a ambos grupos de edad (**fig. 368.1**).

La **regurgitación del lactante** consiste en la salida retrógrada involuntaria del contenido gástrico desde el estómago en sentido proximal y lo más frecuente es que se denomine reflujo gastroesofágico (**tabla 368.1**). Cuando el contenido que refluye llega a la orofaringe y es visible, se denomina regurgitación. Este fenómeno es normal en los lactantes sanos, a menos que el proceso cause complicaciones, como inflamación esofágica, disfagia, dificultades de alimentación, ingesta oral inadecuada para satisfacer las necesidades con el consiguiente fallo de medro, o la incapacidad de proteger la vía aérea con riesgo de aspiración; en este contexto, la denominación correcta es *enfermedad* por reflujo gastroesofágico (cap. 349). A diferencia del vómito, la regurgitación no incluye la expulsión forzada del contenido gástrico a través de la boca. La rumiación es un fenómeno diferente, en el que los alimentos ingeridos y deglutidos vuelven a la cavidad oral, se mastican de nuevo y se deglutan otra vez.

La **rumiación del lactante** se define como la regurgitación habitual del contenido gástrico a la orofaringe para permitir que vuelva a masticarse y a deglutiirse (**tabla 368.2**). Se cree que es una forma de autoestimulación y puede producirse en el contexto de una privación emocional o sensorial. La regurgitación del contenido gástrico se realiza sin esfuerzo y puede volver a masticarse e ingerirse de nuevo, o expulsarse de la orofaringe. La rumiación del lactante se produce entre los 3 y los 8 meses de edad y no responde a las medidas utilizadas para tratar la regurgitación. Este fenómeno no se produce durante la socialización/interacción con las personas ni durante el sueño y no se asocia con malestar. El tratamiento conductual es importante para lograr la resolución de este fenómeno.

El **cólico del lactante** (cap. 22.1) es un proceso normal del desarrollo que se asocia con quejidos frecuentes, irritabilidad y dificultades para consolar al lactante (**tabla 368.3**). No se identifican factores desencadenantes. Este fenómeno suele producirse entre el mes y los 4 meses de edad. La conducta típica suele motivar la consulta con un pediatra o un gastroenterólogo pediá-

Capítulo 368

Trastornos funcionales digestivos

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

Los trastornos funcionales digestivos (TFD) constituyen un grupo de afecciones que se relacionan con el aparato digestivo o gastrointestinal (GI). Estos trastornos no pueden explicarse por completo por anomalías anatómicas o bioquímicas (infecciosas, inflamatorias). Los TFD suelen afectar a niños con una amplia gama de manifestaciones y se definen sobre todo por sus síntomas. Los criterios basados en síntomas utilizados para clasificar los TFD se han desarrollado por el consenso y la opinión de expertos con el auspicio de la Fundación Roma y se denominan Criterios de Roma IV. Los TFD plantean dificultades diagnósticas, pues no hay pruebas anatómicas ni de laboratorio que se utilicen para definirlos. Los criterios definitarios de los TFD no aspiran a basarse por completo en diagnósticos de exclusión, sino que pretenden basarse en criterios objetivos, inequívocos y precisos derivados de la presentación definida al realizar la anamnesis y la exploración física. Estos criterios aspiran a ser uniformes, fiables, reproducibles y a minimizar las evaluaciones/pruebas innecesarias con un bajo rendimiento diagnóstico o una relevancia escasa. Los TFD suelen coexistir a lo largo del espectro de los trastornos GI, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celíaca, o el síndrome de intestino irritable (SII). Los TFD pueden verse influidos por factores estresantes psicosociales, o ser un resultado de un episodio por lo demás benigno de dolor abdominal. El eje cerebro-intestinal probablemente desempeñe un papel destacado en la fisiopatología de muchos TFD. Algunas manifestaciones de los TFD pueden relacionarse con una disbiosis y con la microbiota intestinal. Algunos de estos trastornos también pueden tener un componente genético. Los factores estresantes físicos o psicológicos durante las primeras etapas de la vida pueden manifestarse más adelante como TFD. Las respuestas maladaptativas o la falta de habilidades de afrontamiento adecuadas pueden complicar el tratamiento de los TFD, pero también pueden permitir un enfoque terapéutico útil mediante el uso de terapias conductivas.

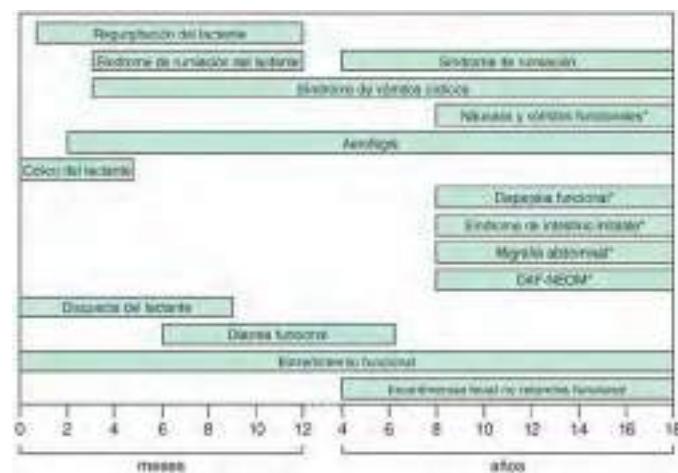


Fig. 368.1 Distribución por edades de los trastornos funcionales digestivos en lactantes, niños pequeños, niños mayores y adolescentes. *La anamnesis puede que no sea fiable por debajo de esta edad. DAF-NEOM, dolor abdominal funcional no especificado de otro modo. (Modificada de Benning MA, Nurko S, Faure C, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler, Gastroenterology 150[6]:1443-1455.e2, 2016.)

Tabla 368.1

Criterios diagnósticos de la regurgitación del lactante

Debe incluir los siguientes dos criterios en lactantes por lo demás sanos de 3 semanas a 12 meses de edad:

1. Regurgitación 2 o más veces al día durante 3 semanas o más
2. Ausencia de náuseas, hematemesis, aspiración, apnea, fallo de medro, dificultades de alimentación o de deglución, o postura anómala

De Benning MA, Nurko S, Faure C, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler, Gastroenterology 150(6):1443-1455.e2, 2016.

Tabla 368.2 Criterios diagnósticos del síndrome de rumiación del lactante

Debe incluir todo lo siguiente durante al menos 2 meses:

1. Contracciones repetitivas de los músculos abdominales, el diafragma y la lengua
2. Regurgitación sin esfuerzo del contenido gástrico, que se expulsa de la boca o se vuelve a masticar y a ingerir
3. Tres o más de los siguientes:
 - a. Inicio entre los 3 y los 8 meses
 - b. No responde al tratamiento para la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la regurgitación
 - c. No se acompaña de signos de malestar
 - d. No se produce durante el sueño ni cuando el niño interactúa con personas del entorno

De Benninga MA, Nurko S, Faure C, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler, *Gastroenterology* 150(6):1443–1455.e2, 2016.

Tabla 368.3 Criterios diagnósticos del cólico del lactante

Para fines clínicos, debe incluir todo lo siguiente:

1. Lactante menor de 5 meses cuando los síntomas comienzan y desaparecen
2. Periodos recidivantes y prolongados de llanto, nerviosismo o irritabilidad del lactante notificados por los cuidadores que se producen sin causa evidente y que no se pueden prevenir o resolver por estos
3. No hay evidencia de fallo de medro, fiebre ni enfermedades

Los «quejidos» son vocalizaciones intermitentes y se han definido como una «conducta que no llega a ser de llanto, pero que tampoco corresponde a la de un lactante despierto y contento». Los lactantes suelen fluctuar entre el llanto y los quejidos, por lo que los dos síntomas son difíciles de distinguir en la práctica

Con fines de investigación clínica, el diagnóstico de cólico del lactante debe cumplir los criterios diagnósticos previos y también incluye los dos siguientes:

1. El cuidador refiere que el lactante ha llorado o se ha quejado durante 3 o más horas al día durante 3 o más días en una semana en una entrevista telefónica o en persona con un investigador o clínico
2. Se confirma que el tiempo total de llanto y quejidos en el grupo seleccionado de lactantes es de 3 h o más cuando se mide con al menos un diario conductual de 24 h cumplimentado de forma prospectiva

De Benninga MA, Nurko S, Faure C, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler, *Gastroenterology* 150(6):1443–1455.e2, 2016.

trico ante la sospecha de que el niño tenga dolor abdominal. Los pacientes suelen recibir un tratamiento innecesario para el reflujo gastroesofágico, gases o la sospecha de alergia a las proteínas de la leche de vaca o a la soja, lo que motiva cambios dietéticos y el uso de fármacos para tratar la acidez o los gases. Los probióticos se han evaluado como posible tratamiento y pueden ser más beneficiosos para los lactantes que reciben lactancia materna en lugar de leche de vaca. También puede resultar eficaz calmar al niño en un lugar solegado y tranquilo. Tranquilizar a los progenitores y proporcionarles educación, apoyo y garantizar unas habilidades de afrontamiento adecuadas, así como ayudar a los familiares es crucial. Se trata de un fenómeno autolimitado que se resuelve por sí mismo.

La **diarrea funcional** también suele denominarse *diarrea de los niños pequeños* (**tabla 368.4**). Este cuadro descarta la estatorrea. El consumo excesivo de zumo de frutas con carbohidratos no absorbibles (sorbitol) junto con una dieta baja en lípidos favorece este proceso osmótico. Se debe evaluar la dieta en busca de otras posibles etiologías, así como valorar la posibilidad de infecciones, inflamación y el uso de antibióticos o laxantes. Además, es importante evaluar el crecimiento y descartar una impactación fecal y la encopresis mediante el tacto rectal. La diarrea suele tener color fecal, ser indolora, líquida-acuosa y puede contener alimentos no digeridos. El crecimiento no suele afectarse. Los cambios dietéticos, como reducir la ingesta del zumo de fruta y de fructosa, son útiles para resolver los síntomas.

La **disquecia del lactante** se manifiesta en los lactantes que realizan esfuerzos antes de la defecación, asociados con un malestar visible, llanto, discoloración facial roja/púrpura, con síntomas persistentes durante 10-20 min aliviados por la defecación, lo que se limita a lactantes menores de 9 meses.

Tabla 368.4 Criterios diagnósticos de la diarrea funcional

Debe incluir todo lo siguiente:

1. Defecación recidivante indolora diaria de 4 o más heces voluminosas y no formadas
2. Los síntomas duran más de 4 semanas
3. Inicio entre los 6 y los 60 meses
4. Ausencia de fallo de medro si la ingesta calórica es adecuada

De Benninga MA, Nurko S, Faure C, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler, *Gastroenterology* 150(6):1443–1455.e2, 2016.

Tabla 368.5 Criterios diagnósticos del estreñimiento funcional

Debe incluir 1 mes de al menos 2 de los siguientes en lactantes de hasta 4 años:

1. Dos o menos defecaciones semanales
2. Antecedentes de retención fetal excesiva
3. Antecedentes de defecación dolorosa o con heces duras
4. Antecedentes de heces de gran diámetro
5. Presencia de una masa fecal voluminosa en el recto

En niños que han adquirido el control de esfínteres, se pueden usar los siguientes criterios adicionales:

6. Al menos un episodio semanal de incontinencia después de la adquisición del control de esfínteres
7. Antecedentes de heces de gran diámetro que pueden obstruir el inodoro

De Benninga MA, Nurko S, Faure C, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler, *Gastroenterology* 150(6):1443–1455.e2, 2016.

No existe una obstrucción ni anomalías anales asociadas; se producen varias defecaciones diarias que no se asocian con otros problemas de salud. Se cree que la disquecia representa una contracción descoordinada de la musculatura intraabdominal con relajación del suelo pélvico. Una anamnesis, una exploración neurológica y un tacto rectal adecuados para descartar anomalías anatómicas o neuromusculares son cruciales. Es previsible que el crecimiento sea normal. El tratamiento se basa en tranquilizar a los progenitores. No se requieren laxantes, supositorios ni manipulación rectal, que pueden ser contraproducentes.

El **estreñimiento funcional** (cap. 358.3) se asocia con conductas retentivas, que, a su vez, se pueden relacionar con factores estresantes sociales o cambios de las situaciones sociales (**tabla 368.5**), que suelen producirse coincidiendo con cambios dietéticos de los lactantes y con el comienzo del control de esfínteres en los niños pequeños. Se observa la expulsión de heces duras de gran calibre menos de dos veces por semana en el contexto de conductas retentivas. En los niños que han logrado previamente el control de esfínteres, se suele observar incontinencia fecal o encopresis. También se observa a menudo la expulsión de heces de gran calibre que obstruyen el inodoro. La exploración abdominal puede mostrar una masa palpable y mediante el tacto rectal puede apreciarse una gran masa fecal en el recto. El diagnóstico diferencial del estreñimiento es amplio. El estreñimiento funcional y el causado por un tránsito lento son frecuentes. Los factores dietéticos también pueden estar implicados. Las malformaciones anorrectales, así como los problemas neuromusculares y de la motilidad también pueden manifestarse de este modo. La enfermedad de Hirschsprung forma parte del diagnóstico diferencial. La evaluación y el tratamiento se basan en una anamnesis y una exploración física exhaustivas. La anamnesis defecatoria que se remonta hasta los primeros 1-2 días de vida es fundamental, pues casi todos los niños realizan su primera defecación en las primeras 48 horas de vida. La evaluación de los signos y síntomas asociados, así como de las tendencias de crecimiento son importantes. La **tabla 368.6** recoge los signos de alerta. Las pruebas de imagen son importantes y la biopsia rectal por succión, o incluso la biopsia rectal de espesor completo pueden ser necesarias para descartar la enfermedad de Hirschsprung en los casos con un alto índice de sospecha. El tratamiento consta de cambios dietéticos y del estilo de vida, así como de fármacos para ablandar las heces. Los laxantes osmóticos son preferibles a los laxantes estimulantes. El objetivo es lograr una defecación indolora y eliminar el miedo y la retención relacionados con la defecación. La modificación de la conducta, con tranquilización y los sistemas de recompensas de incentivos positivos son útiles. Suele recomendarse evitar el entrenamiento del control de esfínteres hasta que los síntomas se resuelvan y el niño muestre interés o disponibilidad para llevarlo a cabo.

Tabla 368.6 Signos de alerta potenciales en el estreñimiento

Expulsión del meconio >48 h después del parto en un recién nacido a término
Inicio del estreñimiento en el primer mes de vida
Antecedentes familiares de enfermedad de Hirschsprung
Heces en cinta
Sangre en las heces en ausencia de fisuras anales
Fallo de medro
Vómitos biliosos
Distensión abdominal intensa
Anomalías de la glándula tiroides
Ectopia anal
Ausencia del reflejo anal o cremastérico
Disminución de la fuerza/tono/reflejos de las extremidades inferiores
Hoyuelo sacro
Mechón de pelo sobre la columna vertebral
Desviación de la hendidura glútea
Cicatrices anales

De Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent, *Gastroenterology* 150(6):1456–1468.e2, 2016 (Table 3, p. 1465).

Tabla 368.7 Criterios diagnósticos* de las náuseas y vómitos funcionales

NÁUSEAS FUNCIONALES

Deben incluir todo lo siguiente durante los últimos 2 meses:

1. Náuseas molestas como síntoma predominante, que se producen al menos dos veces por semana y por lo general sin relación con las comidas
2. No se asocian siempre con vómitos
3. Despues de una evaluación apropiada, las náuseas no se pueden explicar por completo por otra afección médica

VÓMITOS FUNCIONALES

Deben incluir todo lo siguiente:

1. En promedio, uno o más episodios por semana
2. Ausencia de vómitos autoinducidos o de criterios para un trastorno de la conducta alimentaria y de la ingesta de alimentos o para la rumiación
3. Despues de una evaluación apropiada, los vómitos no se pueden explicar por completo por otra afección médica

*Los criterios se cumplen durante al menos 2 meses antes del diagnóstico.

De Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent, *Gastroenterology* 150(6):1456–1468, 2016 (p. 1457).

TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Las **náuseas** y los **vómitos funcionales** pueden coexistir o pueden producirse de forma independiente entre sí (**tabla 368.7**). Estas afecciones se producen sin dolor abdominal asociado. La presentación puede acompañarse de **síntomas neurovegetativos** como diaforesis, palidez, taquicardia y mareo. El diagnóstico diferencial engloba etiologías anatómicas, inflamatorias, infecciosas y de la motilidad. La ansiedad y otros trastornos conductuales pueden presentarse con estos TFD y deberían evaluarse y tratarse en consonancia. La ciproheptadina puede ser eficaz para tratar las náuseas.

La **rumiación** en los niños *mayores* y los adolescentes puede asociarse con una sensación desagradable o molestias, como presión o quemazón abdominal (**tabla 368.8**). La regurgitación repetida y la remasticación o la repulsión oral del contenido gástrico regurgitado se produce poco después de la ingestión de los alimentos y no ocurre durante el sueño. No se precede de la expulsión activa del contenido gástrico ni de náuseas y no se puede explicar

Tabla 368.8 Criterios diagnósticos* para el síndrome de rumiación en niños

Debe incluir todo lo siguiente:

1. Regurgitación y remasticación o expulsión de alimentos de forma repetida que:
 - a. Comienza poco después de la ingestión de una comida
 - b. No se produce durante el sueño
2. No se precede de náuseas
3. Despues de una evaluación apropiada, los síntomas no se pueden explicar por completo por otra afección médica. Se debe descartar un trastorno de la conducta alimentaria y de la ingesta de alimentos

*Los criterios se cumplen durante al menos 2 meses antes del diagnóstico.

De Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent, *Gastroenterology* 150(6):1456–1468, 2016 (p. 1458).

por otra afección médica. También puede haber *trastornos de la conducta alimentaria y de la ingesta de alimentos*, que deben tenerse en cuenta. No es necesario que los niños mayores y los adolescentes requieran tratamiento para el reflujo gastroesofágico o que no respondan a él para que se realice este diagnóstico. Se puede identificar un evento desencadenante antes de los síntomas y puede producirse después de la resolución de una enfermedad infecciosa o asociado a estrés psicosocial. Otros problemas GI que deben tenerse en cuenta son los trastornos anatómicos, infecciosos, inflamatorios y de la motilidad. Una distinción importante entre la rumiación y otras etiologías GI de vómitos es saber si la regurgitación se realiza sin esfuerzo o de forma forzada, así como la secuencia temporal, que suele ser inmediatamente después de la ingestión de alimentos. Debido a que este comportamiento tiene un componente conductual significativo, el tratamiento psicológico-conductual es clave.

Los pacientes con problemas neurocognitivos suelen presentar **aerofagia**, en la que la deglución de aire es excesiva, se produce durante todo el día con distensión abdominal progresiva y expulsión reiterada de gas mediante eructos o flatulencias. Los síntomas pueden ser más graves en los niños que no pueden eructar. Mascar chicle y deglutar líquidos de forma apresurada pueden ser factores de riesgo en los niños con una cognición normal. Los síntomas no son atribuibles a otras causas, como obstrucciones parciales, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, dismotilidad GI (seudoobstrucción) ni a trastornos malabsortivos. El dolor abdominal, las náuseas y la saciedad precoz se han descrito como síntomas GI asociados, al igual que las dificultades para dormir, las cefaleas y los mareos. La ansiedad es un problema concurrente habitual y puede contribuir a la conducta. El tratamiento es multidisciplinario y puede incluir terapia conductual y fármacos ansiolíticos.

TRASTORNOS DE DOLOR ABDOMINAL FUNCIONAL

Dispepsia funcional

La **dispepsia funcional** incluye la plenitud posprandial y la saciedad precoz, así como el dolor o la pirosis a nivel epigástrico que aparece solo con la defecación y no se puede explicar por completo por una afección médica adicional o subyacente (**tabla 368.9**). Se pueden distinguir dos subtipos: **síndrome de malestar posprandial** (los síntomas pueden impedir que se finalice una comida o manifestarse por distensión, náuseas y eructos excesivos después de una comida) y **síndrome de dolor epigástrico** (dolor/pirosis a nivel epigástrico suficiente para impedir o alterar las actividades normales, con dolor no generalizable ni localizable en otras regiones abdominales o torácicas y que no se alivia por la defecación o la expulsión de flatulencias). Se ha implicado a la alteración del reflejo de acomodación gástrica, la alergia alimentaria, un retraso del vaciamiento gástrico, o una gastroparesia posviral. También se ha sospechado un aumento de la hiper-sensibilidad visceral. En el diagnóstico diferencial, se incluyen las etiologías GI de dolor epigástrico. Las causas que deben investigarse pueden guiarse por los antecedentes familiares y por las características de los síntomas, como el dolor abdominal y otros signos de alarma (**tablas 368.10 y 368.11**). La evaluación se basa en los síntomas. Las medidas terapéuticas iniciales consisten en una dieta de prueba (evitación de los alimentos picantes, el café y los AINE) y cambios del estilo de vida si se pueden identificar desencadenantes alimentarios, así como tratamiento reductor del ácido gástrico. Suele realizarse una evaluación por un gastroenterólogo pediátrico y una endoscopia alta/esofagogastroduodenoscopia. Se puede intentar un tratamiento adicional con ciproheptadina para mejorar la acomodación

Tabla 368.9 Criterios diagnósticos* de la dispepsia funcional

Debe incluir uno o más de los siguientes síntomas molestos al menos 4 días al mes:

1. Plenitud posprandial
2. Saciedad precoz
3. Dolor o pirosis a nivel epigástrico que no se asocia con la defecación
4. Despues de una evaluación apropiada, los síntomas no se pueden explicar por completo por otra afección médica.

En la dispepsia funcional, ahora se distinguen los siguientes subtipos:

1. El síndrome de malestar posprandial consiste en plenitud posprandial molesta o saciedad precoz que impide terminar una comida normal. Las características a favor de este cuadro son la distensión abdominal superior, las náuseas posprandiales o los eructos excesivos
2. Síndrome de dolor epigástrico, que consta de todo lo siguiente: presencia molesta (lo suficientemente intensa para interferir con las actividades normales) de dolor o pirosis de localización epigástrica. El dolor no es generalizado ni se localiza en otras regiones abdominales o torácicas y no se alivia por la defecación ni por la expulsión de flatulencias. Los criterios a favor pueden ser: a) dolor urente pero sin componente retroesternal y b) el dolor suele inducirse o aliviarse por la ingestión de una comida, pero puede producirse en ayunas

*Los criterios se cumplen durante al menos 2 meses antes del diagnóstico.

De Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent, *Gastroenterology* 150(6):1456–1468, 2016 (p. 1460).

Tabla 368.10 Síntomas de alarma que suelen requerir una evaluación adicional en niños con dolor abdominal crónico

- Dolor que despierta al niño del sueño
- Dolor persistente en el hipocondrio derecho o la fosa ilíaca derecha
- Vómitos significativos (biliosos, prolongados, cíclicos o con un patrón preocupante para el médico)
- Fiebre inexplicada
- Síntomas del tracto genitourinario
- Disfagia
- Odinofagia
- Diarrea crónica grave o diarrea nocturna
- Pérdida de sangre gastrointestinal
- Pérdida de peso involuntaria
- Desaceleración del crecimiento lineal
- Pubertad retrasada
- Antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca y enfermedad ulcerosa péptica

Tabla 368.11 Signos de alarma que suelen requerir una evaluación adicional en niños con dolor abdominal crónico

- Hipersensibilidad dolorosa localizada en el hipocondrio derecho
- Hipersensibilidad dolorosa localizada en la fosa ilíaca derecha
- Hinchazón o masa localizada
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Ictericia
- Hipersensibilidad dolorosa en el ángulo costovertebral
- Artritis
- Hipersensibilidad vertebral
- Enfermedad perianal
- Hallazgos físicos anómalos o inexplicados
- Hematoquecia
- Anemia

Tabla 368.12 Criterios diagnósticos* del síndrome de intestino irritable

Debe incluir todo lo siguiente:

1. Dolor abdominal de al menos 4 días/mes asociado con uno o más de los siguientes:
 - a. Relacionado con la defecación
 - b. Cambio de la frecuencia de las defecaciones
 - c. Cambio de la forma (aspecto) de las heces
2. En niños con estreñimiento, el dolor no se resuelve con la resolución del estreñimiento (los niños en quienes el dolor se resuelve tienen un estreñimiento funcional, no un síndrome de intestino irritable)
3. Despues de una evaluación apropiada, los síntomas no se pueden explicar por completo por otra afección médica

*Los criterios se cumplen durante al menos 2 meses antes del diagnóstico.

De Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent, *Gastroenterology* 150(6):1456–1468, 2016 (p. 1461).

gástrica o para disminuir la hipersensibilidad visceral. Puede considerarse el uso de amitriptilina o de fármacos procinéticos. La estimulación eléctrica del estómago directa o percutánea es una opción potencial para los pacientes refractarios al tratamiento convencional.

SII pediátrico

El SII pediátrico puede clasificarse en cuatro grupos: SII con estreñimiento predominante (SII-E), SII con diarrea predominante (SII-D), SII con estreñimiento y diarrea, y SII inespecificado. En el SII existe dolor abdominal durante al menos 4 días al mes asociado con la defecación y/o un cambio de la frecuencia de las defecaciones respecto al estado basal y/o un cambio de la forma/aspecto de las heces (tabla 368.12). Hay que señalar que el dolor no desaparece después de la resolución del estreñimiento; si lo hiciera, se reclasificaría como estreñimiento funcional. De hecho, el SII-E suele confundirse con el estreñimiento funcional. El SII no se puede explicar por una afección médica adicional o subyacente. Se cree que el eje cerebro-intestinal está implicado en la fisiopatología del SII y en ella interviene un componente estresante psicosocial. La hipersensibilidad visceral puede atenuarse o amplificarse por los factores estresantes psicosociales. Puede haber dolor abdominal o rectal. Se sabe que se produce un fenómeno de SII *postinfeccioso* en los niños, adolescentes y adultos y puede estar determinado por citocinas inflamatorias. Puede haber alteraciones coincidentes de la microbiota intestinal o por disbiosis, sin que se haya establecido aún si son la causa o la consecuencia. En el diagnóstico diferencial GI se incluyen trastornos anatómicos, infecciosos, inflamatorios y de la motilidad, así como afecciones asociadas con la malabsorción. La distinción entre estos trastornos GI y el SII se basa en la anamnesis y la exploración física. Los marcadores de inflamación, sobre todo en las heces, como la calprotectina fecal son clínicamente útiles (v. tablas 368.10 y 368.11). El tratamiento sintomático puede consistir en la modificación de la dieta para reducir o restringir los alimentos que pueden provocar síntomas o causar gas (v. la sección sobre la fibra y el apartado sobre los oligo-di-monosacáridos y polioles fermentables en cap. 57). La modificación de la microbiota mediante el uso de probióticos ha sido eficaz; el tratamiento farmacológico para el SII se recoge en la tabla 368.13. Se ha demostrado que el aceite de menta reduce el dolor en niños con SII. La terapia cognitivo-conductual es importante para identificar los posibles factores estresantes psicosociales y para ayudar a identificar los mecanismos de afrontamiento. Los datos preliminares sugieren que la neuroestimulación transcutánea también puede ser útil.

Migrña abdominal

La **migrña abdominal** comparte algunas características con el síndrome de vómitos cíclicos. El paciente presenta patrones y síntomas estereotípicos, que generalmente se inician de forma aguda, son intensos, duran al menos una hora, son periumbilicales o generalizados y suelen ser debilitantes durante un brote (tabla 368.14). Los episodios pueden acompañarse de anorexia, náuseas, vómitos, cefalea, fotofobia y palidez. Se producen a intervalos de semanas o meses, con brotes que aparecen a lo largo de un periodo de al menos 6 meses. Entre los brotes, los pacientes recuperan el nivel basal de funcionamiento y están asintomáticos. Entre los desencadenantes, se incluye la alteración de la higiene del sueño, la fatiga y los viajes.

Tabla 368.13

Recomendaciones para el tratamiento del síndrome de intestino irritable

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DEL SII

- Los síntomas leves suelen responder a cambios de la dieta
- Se pueden utilizar antiespasmódicos a demanda para el dolor abdominal o los síntomas posprandiales
- Los antidepresivos pueden mejorar el dolor abdominal y los síntomas globales. Se puede plantear su uso en pacientes con síntomas moderados o graves

SII CON ESTREÑIMIENTO (SII-E)

- La fibra puede aliviar el estreñimiento en pacientes con síntomas leves
- El polietilenglicol puede aumentar la frecuencia de las defecaciones, pero tal vez no mejore los síntomas globales o el dolor abdominal
- Se puede probar la lubiprostona o la linaclotida en pacientes cuyos síntomas no hayan respondido al polietilenglicol

SII CON DIARREA (SII-D)

- La loperamida a demanda puede reducir la urgencia defecatoria posprandial y la frecuencia de las defecaciones, pero no mejora los síntomas globales
- La rifaxima y la eluxadolina han mostrado una eficacia modestamente superior al placebo a la hora de aliviar los síntomas
- El alosetrón debería reservarse para las mujeres con SII-D crónico y grave que no responda a otros fármacos

SII, síndrome de intestino irritable.

De Drugs for irritable bowel syndrome, *The Medical Letter* 58(1504):121–126, 2016 (p. 121).

Tabla 368.14

Criterios diagnósticos* de la migraña abdominal

Debe incluir todos los siguientes que han de producirse al menos 2 veces:

1. Episodios paroxísticos de dolor abdominal intenso, periumbilical agudo, en la línea media o difuso de 1 h o más de duración (debería ser el síntoma más grave y molesto)
2. Los episodios están separados por semanas o meses
3. El dolor es incapacitante e interfiere con las actividades normales
4. El patrón y los síntomas son estereotípicos en cada paciente individual
5. El dolor se asocia con dos o más de los siguientes:
 - a. Anorexia
 - b. Náuseas
 - c. Vómitos
 - d. Cefalea
 - e. Fotofobia
 - f. Palidez
6. Después de una evaluación apropiada, los síntomas no se pueden explicar por completo por otra afección médica

*Los criterios se cumplen durante al menos 6 meses antes del diagnóstico.

De Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 150(6):1456–1468, 2016 (p. 1462).

Tabla 368.15

Criterios diagnósticos del estreñimiento funcional en niños con dolor abdominal crónico

Debe incluir 2 o más de las siguientes situaciones que se producen al menos una vez a la semana durante un mínimo de un mes con criterios insuficientes para un diagnóstico de síndrome de intestino irritable:

1. Dos o menos deposiciones en el inodoro por semana en un niño con una edad de desarrollo de al menos 4 años
2. Al menos 1 episodio de incontinencia fecal por semana
3. Antecedentes de postura retentiva o de retención fecal voluntaria excesiva
4. Antecedentes de defecación dolorosa o con heces duras
5. Presencia de una masa fecal voluminosa en el recto
6. Antecedentes de heces de gran diámetro que pueden obstruir el inodoro

Después de una evaluación apropiada, los síntomas no se pueden explicar por completo por otra afección médica.

De Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent, *Gastroenterology* 150(6):1456–1468, 2016 (p. 1464).

Dolor abdominal funcional no especificado de otro modo

El **dolor abdominal funcional no especificado de otro modo** se produce al menos 4 veces al mes con dolor abdominal intermitente o continuo no asociado con una actividad particular o coincidente con *otro evento fisiológico*, como la menstruación o las comidas, no se puede explicar por una afección médica adicional o subyacente y tiene una duración a partir de 2 meses. En muchos aspectos, es un TFD de exclusión, pues no cumple los criterios de SII, de dispepsia funcional ni de migraña abdominal. Los factores estresantes psicosociales también pueden estar implicados. Puede haber una mayor coincidencia con la hipotensión ortostática postural. Los enfoques conductuales pueden ser útiles para identificar y manejar los factores estresantes y agravantes.

TRASTORNOS FUNCIONALES DE LA DEFECACIÓN

Estreñimiento funcional

El **estreñimiento funcional** en los niños y los adolescentes puede iniciarse en relación con un factor estresante social, o un cambio de la situación social y alcanza su máximo durante el aprendizaje del control de esfínteres, cuando aparecen las conductas retentivas (**tabla 368.15**). Puede producirse una encopresis sin que el niño lo perciba si el recto presenta una distensión crónica suficiente. El cuadro suele asociarse a anorexia, distensión abdominal y dolor. El diagnóstico se basa en la anamnesis y la exploración física, incluido el tacto rectal. No se requiere una radiografía abdominal para establecer el diagnóstico si se puede realizar un tacto rectal para apreciar la masa fecal. El diagnóstico diferencial del estreñimiento en los niños y los adolescentes es similar al de los lactantes y los niños pequeños, al igual que la evaluación y el tratamiento del estreñimiento (v. **tabla 368.6**). El tratamiento consiste en la desimpactación, seguida de medidas dietéticas y del estilo de vida, laxantes osmóticos para ablandar las heces y enfoques conductuales similares a los utilizados para los niños más pequeños descritos previamente (cap. 358.3).

Incontinencia fecal no retentiva

La **incontinencia fecal no retentiva** se produce en el contexto de ausencia de retención fecal y tiene lugar en contextos inapropiados para una sociedad y cultura específicas, sin evidencia de una afección médica adicional o subyacente, con una duración a partir de un mes en un niño de 4 años o mayor. Estos pacientes tienen, por lo demás, unos patrones y una función defecatorios normales, lo que les diferencia del estreñimiento funcional. En estos casos, puede sospecharse una alteración o trastorno emocional. Se requiere una anamnesis y una exploración física exhaustivas para apreciar por completo qué factores están implicados en este cuadro. La exploración rectal es importante para diferenciar esta afección del estreñimiento funcional y de la encopresis. Debido a la comorbilidad significativa de los problemas del eje conductual y emocional, la participación de profesionales de la salud conductual es esencial para la evaluación y el tratamiento de este cuadro.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 369

Síndrome de vómitos cíclicosAsim Maqbool, B U.K. Li
y Chris A. Liacouras

El síndrome de vómitos cíclicos (SVC) es un trastorno idiopático que se manifiesta como vómitos cíclicos, habitualmente de inicio súbito y con una intensidad/frecuencia elevada (4/h, 12-15 episodios/día) de vómitos, con una resolución al final y regreso a un estado basal normal entre los episodios. Los brotes típicos duran 24-48 h y suelen responder enseguida a la hidratación. Para cumplir los criterios de SVC, se deben descartar trastornos orgánicos identificables después de una evaluación apropiada ([tabla 369.1](#)).

La prevalencia del SVC en la infancia se estima en alrededor del 2%, con un predominio en poblaciones de raza blanca, aunque también se produce en las de ascendencia afroamericana o asiática y en las de origen étnico hispano. Existe un ligero predominio femenino. La mediana de edad al inicio es de 5 años, pero puede comenzar en la lactancia y la adolescencia. Por lo general, el diagnóstico se retrasa 2,5 años a pesar de los múltiples episodios y consultas a urgencias. Según la historia natural del SVC, la mayoría de los niños lo superarán durante la preadolescencia o la adolescencia y muchos de ellos desarrollarán migrañas. También hay unos subgrupos de inicio pediátrico más tardío (promedio de edad, 13 años) y adulto (promedio de edad, 32 años), lo que indica que en una minoría puede comenzar o persistir en la edad adulta.

Una característica clínica fundamental del SVC es su patrón constante y estereotípico de presentación en los pacientes. Por lo general, los síntomas comienzan a la misma hora, a menudo durante las primeras horas de la mañana, duran lo mismo y presentan síntomas neurovegetativos idénticos de palidez y apatía, náuseas incoercibles, dolor abdominal y, en menos de la mitad, cefalea y fotofobia. Los brotes de SVC se producen un mínimo de 5 veces, o 3 veces en un periodo de 6 meses. En alrededor de la mitad de los casos hay un ciclo al menos de forma mensual y algunos ciclos cada 3-4 meses. Los demás pacientes tienen episodios esporádicos impredecibles que pueden asociarse con un desencadenante específico. Entre los posibles desencadenantes, se incluyen las enfermedades infecciosas, el estrés y especialmente las emociones (vacaciones), la privación de sueño (noches sin dormir), los desencadenantes dietéticos (chocolate, glutamato monosódico), la alergia alimentaria, el inicio de la menstruación y los cambios del tiempo. Por lo general, los episodios de vómitos son particularmente intensos, con más

de 4 episodios de vómitos por hora en la fase máxima y puede expulsarse contenido gástrico o, con frecuencia, ser vómito seco. Aunque la mayoría de los episodios duran 2 días, la duración puede oscilar desde unas horas hasta, en casos infrecuentes, 10 días. Los episodios de SVC son debilitantes, a menudo requieren rehidratación i.v. y motivan la hospitalización del paciente. Existe una variación estacional aparente en alrededor del 33% de los pacientes, con más episodios en invierno y menos en verano. En algunos pacientes adolescentes, se desarrolla una *forma coalescente* con náuseas diarias entre los episodios de vómitos (que se vuelven menos frecuentes).

Existen múltiples trastornos *concurrentes* que pueden comprometer aún más la calidad de vida entre los episodios, como la ansiedad, el síndrome del intestino irritable con predominio de estreñimiento, la fatiga crónica o la energía limitada, los trastornos del sueño, el síndrome de taquicardia ortostática postural, las náuseas diarias y el síndrome de dolor regional complejo.

En todos los casos de SVC, no se puede identificar una etiología causal subyacente (anatómica, infecciosa, inflamatoria, neoplásica y metabólica/endocrina). Los niños con SVC suelen tener antecedentes familiares positivos de migrañas; los episodios de ambos trastornos comparten muchas características clínicas. Aunque la fisiopatología no se conoce por completo, existe evidencia que sugiere un posible papel contribuyente de una hipersensibilidad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (incluido el factor liberador de corticotropina), una disregulación del sistema nervioso autónomo (predominio simpático), una disfunción mitocondrial (16519T y 3010A) y mutaciones nucleares (RYR2). Aunque el papel del cannabis se desconoce en el SVC, el *síndrome de hiperemesis inducido por cannabis* comparte muchas características con el SVC, como el alivio sintomático con duchas calientes ([cap. 140.3](#)).

Los pacientes con vómitos crónicos siempre deberían evaluarse en busca de posibles etiologías distintas al SVC. En el diagnóstico diferencial, se incluyen las anomalías GI (malrotación, quistes de duplicación, quistes del coledoco, invaginaciones recidivantes), los trastornos del SNC (neoplasia, epilepsia, patología vestibular), la nefrolitiasis, la coledocolitis, la hidronefrosis, los trastornos metabólicos-endocrinos (ciclo de la urea, los trastornos mitocondriales, el metabolismo de los ácidos grasos, la enfermedad de Addison, la porfiria, el angioedema hereditario, la fiebre mediterránea familiar), la apendicitis crónica y la enfermedad inflamatoria intestinal. Las pruebas de laboratorio se basan en una anamnesis y exploración física cuidadosas y pueden incluir, si está indicado, una endoscopia, radiografías GI con contraste, RM cerebral y estudios metabólicos (lactato, ácidos orgánicos, amoníaco). Los vómitos biliosos suelen sugerir una obstrucción del intestino delgado y se consideran una señal de alerta; sin embargo, los niños con SVC pueden tener vómitos tenidos de bilis. La hipersensibilidad dolorosa abdominal también es infrecuente en el SVC y requiere un estudio adicional. Una apendicitis aguda y crónica puede simular un SVC. La cirugía abdominal previa puede aumentar el riesgo de obstrucciones intestinales parciales relacionadas con adherencias (v. [tabla 369.1](#)).

Entre las causas no gastrointestinales de vómitos frecuentes, se incluyen los trastornos renales, metabólicos, endocrinos y neurológicos. Las anomalías renales que deben tenerse en cuenta son la obstrucción aguda o crónica de la unión pieloureteral que se presenta con hidronefrosis (crisis de Dietl) y la nefrolitiasis. También hay que tener en cuenta los trastornos metabólicos, sobre todo en lactantes o niños pequeños menores de 2 años. El ayuno o las comidas hiperproteicas que provocan vómitos son una señal de alerta de trastornos metabólicos, como los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos, las acidemias orgánicas o la deficiencia parcial de ornitina transcarbamila. La porfiria aguda intermitente puede presentarse en la adolescencia, desencadenada por el alcohol o los fármacos. Los trastornos endocrinos, como la cetoacidosis diabética, la enfermedad de Addison y el feocromocitoma, pueden simular episodios de SVC. Aunque se trata de una presentación atípica, los tumores del SNC pueden causar vómitos cíclicos y papiledema; la alteración del nivel de conciencia y los hallazgos neurológicos focales son señales de alerta que requieren pruebas de neuroimagen. El embarazo puede manifestarse con síntomas similares a los del SVC.

En los niños que cumplen los criterios diagnósticos del SVC y que no tienen señales de alerta, se deberían realizar pruebas de cribado sencillas en busca de anomalías de los electrolitos, acidosis, hipoglucemia y disfunción renal durante los episodios, así como una radiografía del tracto gastrointestinal superior para descartar una malrotación. Si el cuadro se presenta con señales de alerta gastrointestinales (vómitos biliosos, hipersensibilidad dolorosa abdominal), metabólicas (inducido por el ayuno o las comidas) y neurológicas (papiledema, alteración del nivel de conciencia), requiere una evaluación adicional (v. [tabla 369.1](#)).

En el tratamiento de los episodios agudos, la hidratación precoz y agresiva (sobre todo con glucosa) puede acortar su duración, además de corregir las pérdidas de líquido. La reducción de la estimulación sensorial externa, a semejanza del enfoque terapéutico de las migrañas, también puede ser bene-

Tabla 369.1 Definición de consenso para los criterios diagnósticos y las señales de alerta del síndrome de vómitos cíclicos

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

- Crisis episódicas (2 o más) de náuseas intensas y vómitos paroxísticos que duran horas o días en un periodo de 6 meses
- El patrón y los síntomas son estereotípicos en cada paciente individual
- Los episodios están separados por semanas o meses
- Se recupera el estado basal entre los episodios
- El cuadro no es atribuible a otro trastorno

SEÑALES DE ALERTA

- Vómitos biliosos, hipersensibilidad dolorosa abdominal y/o dolor abdominal intenso
- Los episodios se precipitan por una enfermedad intercurrente, el ayuno y/o una comida hiperproteica
- Anomalías neurológicas (cambios del nivel de conciencia, anomalías oftalmológicas, asimetría/cambios focales, ataxia)
- Patrón atípico de progresión/deterioro a partir de una presentación típica para el paciente individual hacia un patrón más continuo o crónico

Modificada de Rome IV Criteria: de Li BU, Lefevre F, Chelimsky GG, et al: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47(3):379-393, 2008.

fiosa ([tabla 369.2](#)). Con independencia de la intervención, los episodios al final se resuelven de forma espontánea con recuperación de un estado basal normal. Los triptanos pueden utilizarse como *medicación abortiva* en los pacientes con antecedentes familiares de migrañas, al comienzo de los síntomas. El ondansetrón puede reducir las náuseas y los vómitos. La sedación puede reducir la gravedad o interrumpir un episodio de SVC; se pueden utilizar fármacos como los antihistamínicos (p. ej., difenhidramina y prometazina). También pueden utilizarse el lorazepam o el diazepam por vía rectal. Estas medidas son empíricas; la ausencia de base de evidencia limita nuestro conocimiento de la eficacia. Para los casos refractarios, que son raros pero graves, se han utilizado anestésicos generales. Un cambio

drástico de la presentación de los episodios sugiere una señal de alerta, como una hidronefrosis o una obstrucción del intestino delgado por un volvulo.

El tratamiento *profiláctico* comienza con medidas del estilo de vida (ingesta de líquidos de mantenimiento, calorías adecuadas, higiene del sueño y ejercicio), incluida la evitación de los alimentos desencadenantes conocidos (alérgenos, chocolate, queso curado, glutamato monosódico; [tabla 369.3](#)). Las recomendaciones de los regímenes profilácticos incluyen la ciproheptadina en pacientes menores de 5 años y la amitriptilina a partir de los 5 años; el propranolol puede usarse como agente secundario en ambos grupos. Se han publicado algunos artículos sugerivos de que los suplementos como la coenzima Q10 y la L-carnitina pueden ser un complemento útil. Cuando

Tabla 369.2 Tratamiento de soporte y tratamiento abortivo en el síndrome de vómitos cíclicos

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Tratamiento hidroelectrolítico	Suero glucosado y suero salino fisiológico en una infusión individual o en Y												
Nutrición	<ul style="list-style-type: none"> • Reanudación de la nutrición enteral lo antes posible • Si no se tolera la nutrición enteral y se cumplen los criterios, comenzar la nutrición parenteral después de 3-4 días 												
Fármacos	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;">Antieméticos</td> <td>Ondansetrón • 0,3-0,4 mg/kg/dosis i.v. cada 4-6 h (máximo 16 mg/dosis)</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Sedantes</td> <td>Efectos secundarios: estreñimiento, prolongación del QTc Alternativa: granisetron Difenhidramina • 1-1,25 mg/kg/dosis i.v. cada 6 h Lorazepam 0,05-0,1 mg/kg/dosis i.v. cada 6 h • Efectos secundarios: depresión respiratoria, alucinaciones Clorpromazina 0,5-1 mg/kg/dosis cada 6-8 h + difenhidramina i.v. Ketorolaco 0,5 mg/kg/dosis i.v. cada 6 h (dosis máxima 30 mg)</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Analgésicos</td> <td>Dolor epigástrico • Tratamiento reductor del ácido con antagonista de receptor H₂ o un IBP</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Diarrea</td> <td>Antidiarreicos</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Hipertensión</td> <td>IECA de acción corta, como el captopril</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Tratamiento de las complicaciones específicas</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Deshidratación y déficits de electrolitos: reponer los déficits calculados • Acidosis metabólica: determinar la etiología y rectificar • SIADH: restringir la ingesta de agua libre • Hiperemesis: reducción del ácido i.v. • Pérdida de peso: nutrición enteral o parenteral </td> </tr> </table>	Antieméticos	Ondansetrón • 0,3-0,4 mg/kg/dosis i.v. cada 4-6 h (máximo 16 mg/dosis)	Sedantes	Efectos secundarios: estreñimiento, prolongación del QTc Alternativa: granisetron Difenhidramina • 1-1,25 mg/kg/dosis i.v. cada 6 h Lorazepam 0,05-0,1 mg/kg/dosis i.v. cada 6 h • Efectos secundarios: depresión respiratoria, alucinaciones Clorpromazina 0,5-1 mg/kg/dosis cada 6-8 h + difenhidramina i.v. Ketorolaco 0,5 mg/kg/dosis i.v. cada 6 h (dosis máxima 30 mg)	Analgésicos	Dolor epigástrico • Tratamiento reductor del ácido con antagonista de receptor H ₂ o un IBP	Diarrea	Antidiarreicos	Hipertensión	IECA de acción corta, como el captopril	Tratamiento de las complicaciones específicas	<ul style="list-style-type: none"> • Deshidratación y déficits de electrolitos: reponer los déficits calculados • Acidosis metabólica: determinar la etiología y rectificar • SIADH: restringir la ingesta de agua libre • Hiperemesis: reducción del ácido i.v. • Pérdida de peso: nutrición enteral o parenteral
Antieméticos	Ondansetrón • 0,3-0,4 mg/kg/dosis i.v. cada 4-6 h (máximo 16 mg/dosis)												
Sedantes	Efectos secundarios: estreñimiento, prolongación del QTc Alternativa: granisetron Difenhidramina • 1-1,25 mg/kg/dosis i.v. cada 6 h Lorazepam 0,05-0,1 mg/kg/dosis i.v. cada 6 h • Efectos secundarios: depresión respiratoria, alucinaciones Clorpromazina 0,5-1 mg/kg/dosis cada 6-8 h + difenhidramina i.v. Ketorolaco 0,5 mg/kg/dosis i.v. cada 6 h (dosis máxima 30 mg)												
Analgésicos	Dolor epigástrico • Tratamiento reductor del ácido con antagonista de receptor H ₂ o un IBP												
Diarrea	Antidiarreicos												
Hipertensión	IECA de acción corta, como el captopril												
Tratamiento de las complicaciones específicas	<ul style="list-style-type: none"> • Deshidratación y déficits de electrolitos: reponer los déficits calculados • Acidosis metabólica: determinar la etiología y rectificar • SIADH: restringir la ingesta de agua libre • Hiperemesis: reducción del ácido i.v. • Pérdida de peso: nutrición enteral o parenteral 												

TRATAMIENTO ABORTIVO

Antimigránnos (triptanos)	Sumatriptán <ul style="list-style-type: none"> • 20 mg por vía intranasal al inicio del episodio • Efectos secundarios: dolor/quemazón cervical, vasoespasmo coronario • Contraindicaciones: migraña de la arteria basilar
---------------------------	--

RECUPERACIÓN Y REALIMENTACIÓN

- Alimentación a demanda cuando el niño refiera que el episodio se ha resuelto

Los fármacos citados son para su uso fuera de las indicaciones aprobadas.

Modificada de Li BU, Lefevre F, Chelimsky GG, et al: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47(3):379-393, 2008.

Tabla 369.3 Cambios profilácticos del estilo de vida y opciones farmacológicas para el síndrome de vómitos cíclicos

MEDIDAS DEL ESTILO DE VIDA

Tranquilización y guía anticipada	<ul style="list-style-type: none"> • Los episodios no son intencionados • La historia natural del SVC es de resolución con el tiempo • Identificación de los desencadenantes de la dieta («diario del vómito») y evitación de los factores precipitantes • El chocolate, el queso y el glutamato monosódico pueden ser alimentos desencadenantes • El ayuno es un desencadenante habitual • Las emociones son un posible desencadenante • Exceso de actividad/agotamiento • Evitar la privación de sueño y realizar una higiene del sueño adecuada • Proporcionar energía suplementaria en forma de carbohidratos para los episodios inducidos por el ayuno • Provisión de tentempies entre las comidas, antes de dormir y antes del ejercicio • Ejercicio aeróbico y evitar el ejercicio excesivo • Horario fijo de las comidas, evitar saltarse las comidas • Consumo nulo o moderado de cafeína
Evitación de los desencadenantes	
Controlar los desencadenantes	
Intervenciones del estilo de vida similares a las de la migraña	

Tabla 369.3 Cambios profilácticos del estilo de vida y opciones farmacológicas para el síndrome de vómitos cílicos (cont.)**ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS PROFILÁCTICAS**

<p>Edad <5 años</p> <p>Antihistamínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciproheptadina <ul style="list-style-type: none"> • 0,25-0,5 mg/kg/día en dos dosis divididas o en una sola dosis al acostarse • Efectos secundarios: aumento del apetito, ganancia de peso, sedación • Pizotifeno β-bloqueantes: (2.^a elección) • Propranolol <ul style="list-style-type: none"> • 0,25-1 mg/kg/día, en la mayoría de los casos, 10 mg 2-3 × /día • Efectos secundarios: letargo, reducción de la tolerancia al ejercicio • Contraindicado en caso de asma, diabetes, cardiopatías y depresión • Reducir la dosis a lo largo de 1-2 semanas hasta suspender 	<p>Edad ≥5 años</p> <p>Antidepresivos tricíclicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amitriptilina <ul style="list-style-type: none"> • Comenzar con 0,25-0,5 mg/kg al acostarse y aumentar semanalmente 5-10 mg hasta llegar a 1-1,5 mg/kg • Monitorizar el ECG en busca de una prolongación del intervalo QTc en el momento basal antes del inicio y 10 días después de alcanzar la dosis máxima • Efectos secundarios: estreñimiento, sedación, arritmias, cambios conductuales <p>Alternativas: nortriptilina</p> <p>β-bloqueantes: (2.^a elección)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Propranolol <p>Otros fármacos:</p> <p>Anticomiales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenobarbital 2 mg/kg al acostarse • Efectos secundarios: sedación, deterioro cognitivo <p>Alternativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Topiramato, ácido valproico, gabapentina, levetiracetam
--	--

SUPLEMENTOS DIETÉTICOS

- L-carnitina 50-100 mg/kg/día divididos 2-3 × /día, dosis máxima de 2 g 2 × /día
- Coenzima Q10 200 mg 2 × /día divididos 2-3 × /día, dosis máxima de 100 mg 3 × /día

Los fármacos citados son para su uso fuera de las indicaciones aprobadas. SVC, síndrome de vómitos cílicos.

Modificada de Li BU, Lefevre F, Chelimsky GG, et al: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47(3):379-393, 2008.

el tratamiento convencional fracasa, se han añadido anticomiales como el topiramato. En las pacientes con SVC catamenial, los anticonceptivos orales con estrógenos en dosis baja o el acetato de medroxiprogesterona pueden prevenir los episodios. Puede ser necesario tratar los *trastornos concurrentes*, sobre todo la ansiedad (terapia cognitivo-conductual, ansiolíticos) y el síndrome de taquicardia ortostática postural (líquidos, sal, fludrocortisona) para el tratamiento eficaz del SVC.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 370

Apendicitis aguda

John J. Aiken

La appendicitis aguda sigue siendo la afección quirúrgica aguda más común en los niños y una causa destacada de morbilidad en la infancia y de costes sanitarios, que se asocian sobre todo con la appendicitis complicada/perforada (AP). La máxima incidencia de appendicitis aguda se produce en niños en la segunda década y alrededor de 100.000 niños reciben tratamiento en hospitales pediátricos por appendicitis cada año. El amplio espectro de presentación clínica en la appendicitis aguda se ha asociado con una variación práctica significativa en la evaluación, los métodos diagnósticos y el tratamiento del dolor abdominal y la sospecha de appendicitis. La estrategia tradicional del uso indiscriminado de la tomografía computarizada (TC) para evitar los diagnósticos erróneos y la cirugía precoz con el fin de evitar la progresión a la perforación no se ha validado en revisiones amplias y ha dado lugar a unas tasas elevadas de appendicectomía y a una exposición excesiva a la radiación. Las tasas de perforación se han mantenido alrededor del 40% y las de appendicectomía negativa en cifras de hasta el 10-20% en las últimas décadas. En la práctica actual, la mayoría de los centros han adoptado las guías de práctica clínica (GPC) que combinan la anamnesis, los hallazgos de la exploración física, los datos de laboratorio y las escalas de riesgo de appendicitis para estandarizar la asistencia y mejorar la precisión diagnóstica y los resultados, así como para una utilización de los recursos teniendo en cuenta los costes. La ecografía apendicular se ha convertido en una prueba de imagen muy sensible y específica para

el diagnóstico y ha permitido una disminución significativa del uso de la TC y de la exposición a la radiación en la evaluación inicial de los niños que presentan dolor abdominal y una sospecha de posible appendicitis. Aunque la appendicectomía precoz sigue siendo el tratamiento estándar en la appendicitis aguda, los avances de las pruebas de imagen, la mejora de los regímenes antibióticos, el mayor uso de los procedimientos de drenaje percutáneo por los radiólogos intervencionistas y los nuevos datos sobre las tasas de éxito elevadas con el tratamiento antibiótico inicial exclusivo han dado lugar a un aumento del tratamiento inicial no quirúrgico de la appendicitis tanto simple como complicada (abceso, flemón). La appendicectomía laparoscópica (AL, técnica mínimamente invasiva) se ha convertido en el método quirúrgico de elección tanto para la appendicitis simple como para la AP y la cirugía abierta se reserva como alternativa para casos seleccionados o cuando la AL es técnicamente difícil y/o se considera insegura.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de appendicitis aguda aumenta con la edad, desde una tasa de 1-2 por 10.000 niños desde el nacimiento a los 4 años, hasta 10-28 por 10.000 niños menores de 14 años anualmente. Los niños tienen un riesgo a lo largo de la vida del 7-9% y se diagnostica una appendicitis en el 1-8% de los que acuden a urgencias para la evaluación del dolor abdominal. La appendicitis es más frecuente en niños mayores, con una incidencia máxima entre los 10 y los 18 años; es rara en los niños menores de 5 años (<5% de los casos) y excepcional (<1% de los casos) en los menores de 3 años.

Los lactantes con appendicitis suelen recibir un diagnóstico erróneo de sepsis y, debido al retraso diagnóstico, se presentan en estadios avanzados de la enfermedad. La mayoría de los casos en lactantes son primarios, pero algunos pueden asociarse a enfermedad de Hirschsprung, fibrosis quística, hernia inguinal, prematuridad, síndrome de tapón meconial, o síndromes multiorgánicos complejos.

La incidencia de la appendicitis aguda es mayor en los varones, personas de raza blanca e hispanas en comparación con los afroamericanos y asiáticos; los hispanos, asiáticos y los pacientes sin seguro privado tienen más probabilidades de perforación. Existe un pico de incidencia de appendicitis en el tercer trimestre entre julio y septiembre y, en Estados Unidos, la incidencia es mayor en las regiones del oeste y central del norte en comparación con los estados centroatlánticos. Las razones de estas disparidades étnicas, geográficas y socioeconómicas siguen sin estar claras y puede que se deban a diferencias culturales de interacción con el sistema médico, limitaciones del acceso a la asistencia o diferencias en la progresión de la enfermedad en función de la raza.

La mortalidad es baja (<1%), pero la morbilidad sigue siendo alta, sobre todo en asociación con la AP. Hasta el 40% de los niños tienen una AP en

la presentación y las tasas de perforación se acercan al 90% en los niños pequeños (<3 años). Los niños con apendicitis simple (no perforada) suelen recuperarse con facilidad, con una tasa de complicaciones baja y un regreso rápido al estado premórbido y a las actividades completas. En cambio, la AP se asocia con una morbilidad postoperatoria sustancial, incluidas unas tasas de reingreso estimadas en el 12,8%, una tasa de absceso intraabdominal postoperatorio de alrededor del 20%, una tasa de infección de la herida quirúrgica (IHQ) de alrededor del 20%, una duración de la hospitalización (DH) prolongada, la necesidad de una exposición prolongada a antibióticos, un mayor uso postoperatorio de la TC y un retraso significativo del retorno al bienestar y a las actividades normales. El Healthcare Cost and Utilization Project estimó que la apendicitis con peritonitis supuso 25.410 ingresos hospitalarios pediátricos en 2012, con una DH promedio de 5,2 días y unos costes promedio de 13.076 dólares.

FISIOPATOLOGÍA

Lo más probable es que la entidad clínica de la inflamación apendicular aguda seguida de perforación, formación de absceso y peritonitis sea una enfermedad con varias etiologías, cuya vía final común implique la invasión de la pared apendicular por bacterias. En la apendicitis aguda se ha implicado a etiologías genéticas, ambientales e infecciosas (bacterianas, virales, fúngicas y parasitarias). Los antecedentes familiares casi triplican el riesgo de apendicitis. Una vía hacia la apendicitis aguda comienza con la obstrucción luminal; se ha descrito la implicación de material fecal condensado, la hiperplasia linfoide, la ingestión de un cuerpo extraño, los parásitos y los tumores. La obstrucción de la luz apendicular comienza una cascada progresiva que implica el aumento de la presión intraluminal, la congestión y edema linfáticos y venosos, la alteración de la perfusión arterial, la isquemia de la pared apendicular, la proliferación bacteriana y la invasión de la pared, además de necrosis. Esta secuencia se correlaciona con la progresión de la enfermedad clínica desde una apendicitis simple a una forma gangrenosa y, después a la perforación apendicular.

Debido a que el apéndice tiene la máxima concentración de tejido linfoide asociado al intestino (GALT, *gut-associated lymphoid tissue*), algunos autores han planteado la hipótesis de que este órgano puede tener una función inmunitaria similar a la del timo o de la bolsa de Fabricio. Los folículos linfoideos submucosos, que pueden obstruir la luz apendicular, son escasos al nacer, pero se multiplican de forma constante durante la infancia y alcanzan un número máximo durante la adolescencia, cuando la apendicitis aguda es más frecuente.

Es probable que la infección entérica intervenga en muchos casos de apendicitis aguda en asociación con la ulceración mucosa y la invasión bacteriana de la pared apendicular. Se ha implicado a bacterias tales como *Yersinia*, *Salmonella* y *Shigella* spp. y virus tales como el de la mononucleosis infecciosa, la parotiditis, Coxsackie B y adenovirus. Además, las publicaciones de casos aislados demuestran la producción de apendicitis a partir de cuerpos extraños ingeridos, en asociación con tumores carcinoides del apéndice o infestación por *Ascaris* y, en casos raros, después de traumatismos abdominales contusos. Los niños con fibrosis quística tienen una mayor incidencia de apendicitis y se cree que la causa es el moco condensado anormal. La apendicitis en recién nacidos es infrecuente y requiere una evaluación en busca de fibrosis quística así como de enfermedad de Hirschsprung.

La apendicectomía disminuye el riesgo de colitis ulcerosa y aumenta el de *colitis asociada a Clostridium difficile* recidivante. Los apendicolitos y la apendicitis son más frecuentes en los países desarrollados con dietas refinadas y bajas en fibra que en los países en vías de desarrollo con una dieta alta en fibra; no se ha establecido una relación de causalidad entre la fibra de la dieta y la apendicitis. En un análisis de la heredabilidad genética de la apendicitis realizado en una base de datos amplia, un locus tenía relevancia genómica y se identificó un gen candidato (*PITX2*), que se asociaba con protección frente al riesgo de apendicitis. Los antecedentes familiares se asocian con un aumento de casi el triple del riesgo de apendicitis y los factores genéticos pueden suponer el 30% de dicho riesgo.

Características clínicas

La apendicitis infantil tiene un espectro muy amplio de presentación clínica; menos del 50% de los casos tienen la presentación clásica. Los signos y síntomas en la apendicitis aguda pueden variar según el momento de la presentación, la edad del paciente, la localización abdominal/pélvica del apéndice y, lo que es más importante, la variabilidad individual de la evolución del proceso patológico. Los niños en una fase precoz del proceso patológico pueden tener un buen estado general, con síntomas leves, hallazgos escasos en la exploración física y unas pruebas de laboratorio normales, mientras que aquellos con perforación y peritonitis avanza-

da pueden presentar una enfermedad grave con obstrucción intestinal, insuficiencia renal y shock séptico. En la mayoría de los pacientes con apendicitis, el inicio de la enfermedad es insidioso y se caracteriza por malestar inespecífico generalizado o anorexia en las primeras 12 h y una progresión creciente y constante de la gravedad de los signos y síntomas durante 2-3 días con dolor abdominal en aumento, fiebre y taquicardia; la perforación es frecuente a partir de las 48 h de enfermedad. Por tanto, la ventana diagnóstica antes de la perforación en la apendicitis aguda en los niños es breve (48-72 h) en la mayoría de los casos y un porcentaje elevado de pacientes se presentan con perforación.

El dolor abdominal es siempre el síntoma *principal* de la apendicitis aguda y comienza poco después (horas) del inicio de la enfermedad. Al igual que sucede con otros órganos viscerales, el apéndice carece de fibras de dolor somático, por lo que la inflamación apendicular precoz causa un dolor vago, mal localizado, no relacionado con la actividad ni la posición, a menudo de tipo cólico y de localización periumbilical debido a la inflamación del apéndice distendido. La progresión del proceso inflamatorio en las siguientes 24 h implica a las superficies peritoneales parietales adyacentes, lo que causa un dolor localizado en la fossa ilíaca derecha (FID); *esto explica la descripción clásica del dolor centroabdominal periumbilical que migra a la FID. La posición del apéndice es un factor crucial que influye en la interpretación de los signos y síntomas de presentación así como en el diagnóstico preciso.* Cuando el apéndice tiene una posición retrocecal o pélvica, la enfermedad suele tener una progresión más lenta y es probable que la presentación clínica se retrase. El dolor localizado en la FID causa un espasmo de los músculos de la pared abdominal suprayacente y, a partir de ese momento, el dolor se exacerba por los movimientos de forma predecible. El niño suele referir unas molestias intensas durante el traqueteo al ir en coche al hospital, se mueve con cautela y tiene dificultades para pasar a la camilla de exploración. La mitad de los pacientes tienen náuseas y vómitos, que suelen aparecer unas horas después del inicio del dolor abdominal. La anorexia es un hallazgo habitual y constante en la apendicitis aguda, pero los pacientes afectados en ocasiones tienen hambre. La diarrea y los síntomas urinarios también son frecuentes, sobre todo en casos de AP en los que es probable la presencia de inflamación cerca del recto y de un posible absceso pélvico. La micción dolorosa puede que no se deba a disuria, sino a la presión transmitida al peritoneo inflamado. A medida que la apendicitis progride, suele asociarse con ileo adinámico, que causa estreñimiento y un posible diagnóstico erróneo.

Debido a que las infecciones entéricas pueden causar apendicitis, la diarrea puede ser una manifestación y se puede diagnosticar una gastroenteritis. A diferencia de esta, el dolor abdominal en la apendicitis inicial es *constante* (no de tipo cólico ni se alivia con la defecación), los vómitos pueden adquirir un aspecto bilioso y ser persistentes, y la evolución clínica empeora de forma constante en lugar de mostrar un patrón oscilante como el que suele verse en la gastroenteritis viral. La fiebre es frecuente en la apendicitis y suele ser febrícola, a menos que se haya producido una perforación. La mayoría de los pacientes presentan una taquicardia al menos leve, probablemente secundaria al dolor y la deshidratación. La progresión temporal de los síntomas, desde un dolor leve y difuso, malestar y anorexia, hasta un dolor intenso localizado, fiebre y vómitos suele producirse con rapidez (24-48 h) en la mayoría de los casos. Si el diagnóstico se retraza más de 48 h, es probable que se produzca una perforación (>65%). Despues de varios días de progresión de la apendicitis, los pacientes suelen mostrar signos y síntomas que evidencian una enfermedad avanzada, con empeoramiento y dolor difuso, distensión abdominal y vómitos biliosos sugestivos de la aparición de obstrucción del intestino delgado. El apéndice retrocecal puede presentar síntomas sugestivos de artritis séptica de la cadera o de un absceso del músculo psoas.

Un elemento fundamental del tratamiento de la apendicitis es la evitación de la sepsis y de las complicaciones infecciosas que causan un aumento de la morbilidad, que se observa sobre todo en la AP.

Se pueden cultivar bacterias de la superficie serosa del apéndice antes de una perforación micro- o macroscópica y la invasión bacteriana de las venas mesentéricas (pileflebitis) puede causar (raramente) una trombosis y un posible absceso hepático o hipertensión portal. Se ha descrito un periodo después de la perforación en el que el dolor y los síntomas agudos disminuyen, supuestamente por la eliminación de la presión intraapendicular. Si, después de la perforación, el epitelio o el intestino adyacente son capaces de compartimentar la contaminación fecal, la evolución de la enfermedad es menos predecible y es probable un retraso de la presentación. Si la perforación causa una peritonitis difusa, el niño suele tener un dolor abdominal vago en aumento y un rápido desarrollo de toxicidad que se pone de manifiesto por deshidratación y signos de sepsis con hipotensión, oliguria, acidosis y fiebre alta. Los niños pequeños tienen un omento poco desarrollado y suelen

ser incapaces de controlar la diseminación de la infección. La perforación y la formación de un absceso con apendicitis puede causar la formación de una fistula intestinal, celulitis y abscesos escrotales a través de un conducto peritoneovaginal permeable (hernia inguinal indirecta), o obstrucción del intestino delgado. El diagnóstico más probable en los niños que presentan signos y síntomas de obstrucción mecánica del intestino delgado en quienes no se ha realizado una cirugía abdominal previa es una apendicitis complicada.

Exploración física

El elemento básico para el diagnóstico de la apendicitis aguda sigue siendo una anamnesis y una exploración física cuidadosas y exhaustivas, pero todos los médicos conocen la naturaleza misteriosa de la apendicitis aguda, saben que no siempre se manifiestan los rasgos clínicos compatibles o típicos en todos los pacientes y que el diagnóstico puede resultar una cura de humildad incluso para los médicos más experimentados. Un elemento fundamental de la evaluación inicial es la *evolución temporal* de la enfermedad en relación con los signos y síntomas específicos de presentación. En algunos pacientes, el diagnóstico puede realizarse de forma fiable solo con la anamnesis y la exploración física; en la práctica actual, el uso selectivo de las pruebas de imagen avanzadas ha mejorado la precisión diagnóstica y ha permitido un progreso significativo a la hora de disminuir las tasas de apendicectomía negativa.

La exploración física comienza con la inspección del comportamiento del niño, así como con el aspecto del abdomen. Debido a que la apendicitis suele tener un inicio insidioso, los niños pocas veces consultan antes de 12 horas del inicio de la enfermedad. Los niños con una apendicitis temprana (18-36 horas) suelen tener un aspecto levemente enfermo y se mueven con vacilación, encorvados hacia delante y con frecuencia con una ligera cojera de predominio derecho. En decúbito supino, con frecuencia yacen muy quietos, sobre el lado derecho, con las rodillas hacia arriba para relajar los músculos abdominales, y cuando se les pide que adopten un decúbito plano o que se incorporen, se mueven con cautela y pueden utilizar la mano para proteger la FID. Al comienzo de la apendicitis, el abdomen suele estar plano; la distensión abdominal sugiere una enfermedad más avanzada característica de perforación o de desarrollo de obstrucción del intestino delgado. La auscultación puede mostrar unos ruidos intestinales normales o hiperactivos en la apendicitis inicial, que se sustituyen por ruidos hipoactivos a medida que la enfermedad progresiona a perforación. *El uso sensato de la analgesia con morfina para aliviar el dolor abdominal no modifica la precisión diagnóstica ni interfiere en la adopción de decisiones quirúrgicas; los pacientes deberían recibir un tratamiento analgésico adecuado.* La hipersensibilidad dolorosa abdominal localizada es el hallazgo individual más fiable en el diagnóstico de la apendicitis aguda. McBurney describió el punto clásico del dolor localizado a la palpación en la apendicitis aguda, que es la unión de los tercios lateral y medio de la línea que une la espina ilíaca anterosuperior derecha y el ombligo, pero el dolor puede localizarse también en cualquier punto aberrante del apéndice. Además, el dolor localizado a la palpación es un hallazgo posterior y menos constante cuando el apéndice tiene una posición retrocecal ($>50\%$ de los casos). Cuando el apéndice se sitúa por completo en la pelvis, el dolor a la palpación en la exploración abdominal suele ser mínimo. Un toque suave en el brazo del niño al comienzo de la exploración asegurándole que la exploración abdominal será igualmente suave puede ayudar a establecer confianza y a aumentar la probabilidad de llevar a cabo una exploración fiable y reproducible. Lo mejor es comenzar la exploración en el abdomen inferior izquierdo de modo que el inicio de la exploración no sea incómodo, y dirigirla en el sentido contrario a las agujas del reloj en dirección al abdomen superior izquierdo, abdomen superior derecho y, por último, abdomen inferior derecho. Esto debería reducir la ansiedad, permitir la relajación de la musculatura abdominal y aumentar la confianza. El médico realiza varios círculos en el abdomen con una presión cada vez mayor. Un abdomen blando, compresible, indoloro a la palpación es un dato tranquilizador. En la apendicitis, cualquier movimiento de la pared abdominal, como la tos (signo de Dunphy), puede desencadenar dolor. Un hallazgo constante en la apendicitis aguda es la defensa o rigidez del músculo de la pared abdominal suprayacente en la FID. Esta rigidez puede ser voluntaria para proteger el área del dolor de la mano del explorador o involuntaria, si la inflamación ha progresado a una peritonitis causante de espasmo del músculo suprayacente.

El dolor abdominal a la palpación puede ser vago o incluso faltar al comienzo de la apendicitis y es con frecuencia difuso después de la rotura. El dolor de rebote y el dolor de rebote referido (signo de Rovsing) también son hallazgos relevantes en la apendicitis aguda, pero no siempre están presentes. El dolor de rebote se desencadena por la palpación profunda del abdomen seguida por la liberación súbita de la mano del explorador. Esta maniobra

suele ser muy dolorosa para el niño, y se ha demostrado una mala correlación con la peritonitis, de modo que debe evitarse. Una percusión suave con los dedos es una prueba mejor de la irritación peritoneal. De modo similar, el tacto rectal es incómodo y probablemente no contribuya a la evaluación de la apendicitis en la mayoría de los casos pediátricos. Los signos del psoas y del obturador interno consisten en la aparición de dolor con la distensión pasiva de estos músculos. El signo del psoas se desencadena con la flexión activa del muslo derecho o la extensión pasiva de la cadera y suele ser positivo en los casos de apéndice retrocecal. El signo del obturador se demuestra por dolor del aductor después de la rotación interna del muslo flexionado y es típicamente positivo en los casos de apéndice pélvico. La exploración física puede mostrar una masa en la FID que corresponde a una masa inflamatoria (flemón) alrededor del apéndice o un absceso intraabdominal localizado (colección de líquido).

ESCALAS DE RIESGO DE APENDICITIS

Varias escalas de riesgo se utilizan con frecuencia como herramientas para favorecer la estandarización del enfoque de los niños con dolor abdominal y sospecha de apendicitis. El objetivo es maximizar la precisión diagnóstica en la apendicitis aguda y guiar las pruebas de imagen y la utilización de recursos. Todas ellas combinan el valor predictivo de los síntomas constantes, los hallazgos de la exploración física y los datos de laboratorio para obtener una puntuación numérica. Las más utilizadas son la escala de Alvarado y la Escala de Apendicitis Pediátrica (PAS, *Pediatric Appendicitis Score*). La PAS combina elementos de la anamnesis (migración del dolor, anorexia, náuseas, vómitos) con los hallazgos de la exploración física (dolor en la FID, hipersensibilidad de rebote, fiebre) y los datos de laboratorio (leucocitos >10.000 , polimorfonucleares neutrófilos $>75\%$) para asignar una puntuación de riesgo en el rango bajo, intermedio o alto para la apendicitis aguda (tabla 370.1). Unas puntuaciones ≤ 4 sugieren una probabilidad muy baja de apendicitis, mientras que unas cifras ≥ 8 son muy sensibles y específicas del cuadro. Las puntuaciones intermedias, de entre 4 y 7 en la PAS, se consideran no concluyentes y suelen dar lugar a la realización de pruebas de imagen avanzadas. La ecografía (apendicular) dirigida tiene una sensibilidad y especificidad elevadas (~90%) en el diagnóstico de la apendicitis aguda en centros experimentados con la técnica y se ha convertido en la prueba de imagen de elección para la sospecha de apendicitis. Los beneficios notables de la ecografía respecto a la TC son su buena tolerancia, su carácter no invasivo y la ausencia de exposición a radiación ionizante. La TC se reserva para los casos en los que no se visualiza el apéndice en la ecografía, o cuando los hallazgos ecográficos no son concluyentes.

Se ha demostrado que el uso de las escalas de riesgo de apendicitis, junto con el criterio clínico, tiene una sensibilidad y especificidad elevadas para la apendicitis aguda (80-90%) y su aplicación ha reducido la variabilidad de la práctica, ha mejorado la precisión diagnóstica, ha reducido la exposición preoperatoria a la radiación y ha permitido una utilización eficiente de los recursos. Todos estos elementos son importantes para las iniciativas actuales de mejora de la calidad y de la seguridad. Su mayor utilidad hasta el momento parece ser la predicción de qué pacientes tienen una probabilidad baja del diagnóstico de apendicitis (valor predictivo negativo) y pueden evitar la pruebas de imagen, en particular la exposición a radiación ionizante.

Tabla 370.1 Escalas de apendicitis pediátrica

DATO	PUNTUACIÓN
Fiebre $>38^{\circ}\text{C}$	1
Anorexia	1
Náuseas/vómitos	1
Hipersensibilidad dolorosa a la tos/percusión/saltos	2
Hipersensibilidad dolorosa en la fossa ilíaca derecha	2
Migración del dolor	1
Leucocitosis >10.000 ($10^9/\text{l}$)	1
Neutrofilia polimorfonuclear >7.500 ($10^9/\text{l}$)	1
Total	10

De Acheson J, Banerjee J: Management of suspected appendicitis in children, Arch Dis Child Educ Pract Ed. 95:9-13, 2010.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Se han empleado varias pruebas de laboratorio en la evaluación de niños con sospecha de apendicitis. Individualmente, ninguna de ellas es muy sensible o específica para la apendicitis, pero en conjunto pueden influir en el nivel de sospecha y la toma de decisiones del médico para solicitar una consulta con el cirujano pediátrico, el alta o pruebas de imagen.

Se solicita un hemograma completo con fórmula y un análisis de orina. El recuento leucocitario al comienzo de la apendicitis puede ser normal, pero lo habitual es que esté ligeramente elevado ($11.000\text{-}16.000/\text{mm}^3$) con desviación izquierda a medida que la enfermedad progresó en las primeras 24-48 horas. Mientras que un recuento leucocitario normal nunca descarta por completo una apendicitis, un recuento de $<8.000/\text{mm}^3$ en un paciente con historia de enfermedad de >48 horas debe considerarse muy sospechoso de un diagnóstico alternativo. El recuento leucocitario puede ser muy elevado ($>20.000/\text{mm}^3$) en la AP y rara vez en los casos sin perforación; un recuento leucocitario muy elevado, aparte de los casos de AP avanzada, debería suscitar la sospecha de un diagnóstico alternativo. El análisis de orina muestra a menudo algunos leucocitos o hematíes, debido a la proximidad del apéndice inflamado con el uréter o la vejiga, pero debe estar libre de bacterias. La orina suele estar concentrada y contiene cetonas por la disminución de la ingesta oral y por los vómitos. La hematuria macroscópica es infrecuente y cuando se asocia a lesiones cutáneas purpúreas y artritis puede indicar una púrpura de Henoch-Schönlein.

Los electrolíticos y la bioquímica hepática suelen ser normales, a menos que haya un retraso en el diagnóstico que cause una intensa deshidratación y/o sepsis. La amilasa y las enzimas hepáticas son útiles solamente para excluir diagnósticos alternativos tales como pancreatitis y colecistitis y no se suelen determinar si la apendicitis se sospecha con fuerza. La proteína C-reactiva (CRP) aumenta en proporción al grado de inflamación apendicular. No ha demostrado que tenga una sensibilidad ni especificidad elevadas en el diagnóstico de la apendicitis; algunos estudios han demostrado una asociación entre la gravedad de la enfermedad (AP y formación de abscesos) y una concentración elevada de CRP. En este contexto, la CRP puede emplearse para identificar a los pacientes con apendicitis complicada, que se puede tratar inicialmente sin cirugía mediante antibióticos y drenaje de las colecciones líquidas.

PRUEBAS DE IMAGEN

Después de una evaluación inicial meticulosa, que incluya anamnesis, exploración física, revisión de los signos vitales y pruebas de laboratorio, si el diagnóstico sigue siendo dudoso, los estudios radiográficos pueden mejorar sustancialmente la precisión diagnóstica.

Radiografías simples

En la mayoría de los casos, la ecografía y la TC apendiculares se han convertido en los estudios predominantes en los casos no concluyentes de apendicitis aguda. La placa simple de abdomen puede ser útil en casos raros seleccionados de dolor abdominal/sospecha de apendicitis aguda. Pueden mostrar varios hallazgos sugestivos de apendicitis aguda, que incluyen asas centinela de intestino ileo localizado, escoliosis por espasmo del músculo psoas, nivel hidroaéreo en el colon por encima de la fosa ilíaca derecha (signo de corte del colon), una masa de partes blandas en la FID o un apéndicolito calcificado (5-10% de los casos); son normales en el 50% de los pacientes, tienen una sensibilidad baja y no se suelen recomendar (fig. 370.1). Las placas simples son muy útiles en la evaluación de los casos complicados en los que se sospeche una obstrucción del intestino delgado o aire libre.

Ecografía

La ecografía se ha convertido en la herramienta de primera elección para los niños que requieran una prueba de imagen para evaluar una sospecha de apendicitis aguda. Se ha demostrado que la ecografía tiene una sensibilidad y especificidad cercanas al 90% en centros pediátricos experimentados con esta técnica y presenta ventajas considerables, como un coste bajo, fácil disponibilidad y rapidez, así como evitación de la sedación, los agentes de contraste y la exposición a la radiación. La ecografía puede ser especialmente útil en mujeres adolescentes, un grupo con una tasa elevada de apendicectomías negativas (apéndice normal en la cirugía), debido a su disponibilidad para evaluar la patología ovárica sin radiación ionizante. Se emplea la compresión abdominal graduada para desplazar el ciego y el colon ascendente e identificar el apéndice, que suele tener el aspecto típico de una Diana (fig. 370.2). Los criterios ecográficos para la apendicitis consisten en un grosor de la pared ≥ 6 mm, distensión luminal, ausencia de compresibilidad, una masa compleja en la FID o un apéndicolito. El apéndice visualizado suele coincidir con el sitio del dolor



Fig. 370.1 Se observan apéndicolitos calcificados en la proyección anteroposterior en cono invertido de la fosa ilíaca derecha (A) y en el apéndice extirpado de una niña de 10 años de edad con apendicitis aguda (B). (De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO: Caffrey's pediatric diagnostic imaging, vol 2, ed 10, Philadelphia, 2004, Mosby, p. 1682.)

y de la hiperalgesia localizados. Además, la ecografía puede identificar una AP en la *evaluación inicial*; el tratamiento inicial de la AP se basa cada vez más en los procedimientos de drenaje percutáneo, los antibióticos de amplio espectro y el tratamiento no quirúrgico. Un apéndice aumentado de tamaño (>6 mm), la hiperemia, la incompresibilidad de la pared apendicular, la sensibilidad dolorosa localizada y presencia asociada de estriación de la grasa mesentérica o de líquido son compatibles con una apendicitis aguda. Los hallazgos sugestivos de apendicitis avanzada en la ecografía comprenden un engrosamiento asimétrico de la pared, formación de abscesos, líquido libre asociado intraabdominal/pélvico, edema de los tejidos circundantes y una disminución del dolor local a la compresión. *La principal limitación de la ecografía es la incapacidad para visualizar el apéndice, que se describe hasta en el 25-60% de los casos.* Se ha propuesto que debe visualizarse un apéndice normal para descartar el diagnóstico de apendicitis por ecografía; sin embargo, en una publicación se concluyó que, en los pacientes en quienes no se visualizó el apéndice en la ecografía y que no tenían signos de cambios inflamatorios secundarios, la probabilidad de apendicitis era menor del 2%. Algunos factores disminuyen predeciblemente la sensibilidad y fiabilidad de la ecografía para la apendicitis, como la obesidad, la distensión intestinal y el dolor incontrolado.

Tomografía computarizada

La TC ha sido el estudio de imagen de referencia para la evaluación de los niños con sospecha de apendicitis aguda y tiene una sensibilidad del 97%, una especificidad del 99%, un valor predictivo positivo del 98% y un valor predictivo negativo del 98% (figs. 370.3 y 370.4). Las ventajas de la TC son su fácil disponibilidad, un tiempo de adquisición rápido y la ausencia de dependencia del operador. La TC conlleva los efectos negativos significativos de exposición de los niños a la radiación ionizante y unos costes mayores. La exploración puede realizarse utilizando contraste intravenoso y enteral (oral o rectal); sin embargo, la administración de contraste enteral tiene varios inconvenientes, como el aumento de la distensión abdominal, el riesgo de vómitos y de aspiración, así como

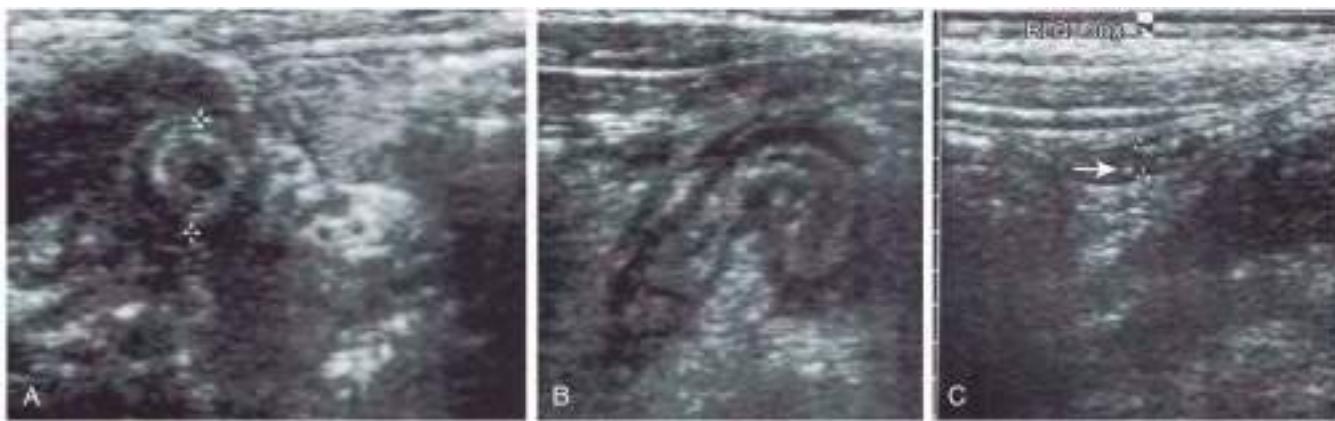


Fig. 370.2 Exploración ecográfica de pacientes con apendicitis. **A**, Ecografía transversal del apéndice que muestra el «signo en diana» característico. En este caso, la porción más interna es ecotransparente, compatible con líquido o pus. **B**, Proyección longitudinal de otro paciente que muestra las capas hiperecoicas e hipoecoicas alternantes con una capa hipoecoica más externa, indicativa de líquido periapendicular. **C**, La ecografía longitudinal de la fosa ilíaca derecha (FID) muestra un apéndice dilatado no comprimible. El eco brillante en el interior del apéndice representa un apendicolito con sombreado acústico (flecha). (De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO: Caffrey's pediatric diagnostic imaging, vol 2, ed 10, Philadelphia, 2004, Mosby, p. 1684.)



Fig. 370.3 **A**, Se observa un flemón (flecha abierta) alrededor de un apéndice hipertrofiado (flecha sólida) en una apendicitis perforada. **B**, Se muestra aire extraluminal adyacente al apéndice realizado por la pared (flecha) en una apendicitis perforada. (De Yeung KW, Chang MS, Hsiao CP: Evaluation of perforated and non-perforated appendicitis with CT, Clin Imaging 28[6]:422–427, 2004.)

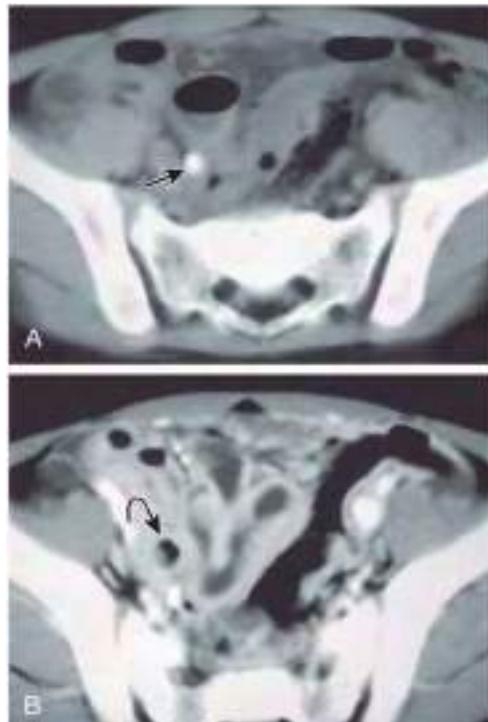


Fig. 370.4 **A**, La TC realizada con precontraste revela un apendicolito (flecha) en una apendicitis perforada. **B**, La TC realizada poscontraste (1 cm por debajo del nivel de **A**) muestra aire en el apéndice (flecha curva), asociado con realce de la pared ileal en una apendicitis perforada. (De Yeung KW, Chang MS, Hsiao CP: Evaluation of perforated and non-perforated appendicitis with CT, Clin Imaging 28[6]:422–427, 2004.)

la mayor exposición a la radiación, sin que haya mejorado demostrar la precisión diagnóstica. El uso de contraste oral debería reservarse para los pacientes en quienes se sospechen diagnósticos alternativos, en particular la enfermedad de Crohn. Dado que el hallazgo de las estrías de la grasa circundante es un componente crítico de la evaluación por TC de la apendicitis, la TC es menos fiable en los niños delgados con una grasa corporal mínima.

La evitación del contraste enteral, la TC dirigida y el uso de protocolos pediátricos específicos pueden disminuir significativamente las dosis de radiación sin sacrificar la precisión diagnóstica. El uso de escalas de apen-

dicitis, junto con las GPC, así como la mayor experiencia con la ecografía apendicular, ha dado lugar a una disminución del uso de la TC (<6,6% en la mayoría de las publicaciones), sin afectar de forma negativa al tiempo hasta la apendicectomía o a las tasas de apendicectomía.

Resonancia magnética y gammagrafía con leucocitos marcados

Se ha demostrado que la resonancia magnética (RM) es al menos equivalente a la TC en la exactitud diagnóstica de la apendicitis y no conlleva exposición a radiación ionizante; sin embargo, su uso en la evaluación de la apendicitis

es limitado porque está menos disponible, se asocia a unos costes mayores, suele requerir sedación, y no ofrece un acceso equivalente para el drenaje percutáneo de las colecciones líquidas. Su utilidad puede ser mayor en las adolescentes cuando la ecografía es equívoca. También se ha utilizado gammagrafía con leucocitos marcados con isótopos en algunos centros para la evaluación de casos atípicos de posible apendicitis en niños y se ha demostrado que posee una elevada sensibilidad (97%) pero solo una modesta especificidad (80%).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Se cree que la apendicitis aguda es sensible al tiempo, por lo que cualquier retraso del diagnóstico o del tratamiento puede aumentar el riesgo de perforación y su morbilidad asociada. El diagnóstico incorrecto de apendicitis solo se ve superado por el de meningitis como causa de demandas por mala praxis profesional en urgencias pediátricas. Una anamnesis y una exploración física cuidadosas siguen siendo fundamentales en la evaluación inicial de los niños con síntomas abdominales. La anamnesis clásica en la apendicitis aguda, aunque posiblemente no sea la más frecuente, es una historia de 24 h de dolor centroabdominal difuso que migra y se localiza en la FID. Se debería determinar el recuento de leucocitos con fórmula leucocitaria, pues es un componente de la mayoría de las escalas de riesgo de apendicitis. También se suele realizar un análisis de orina y una prueba de embarazo en las pacientes adecuadamente seleccionadas. Las GPC se han convertido en práctica común en muchos centros para la evaluación de los pacientes con dolor abdominal y sospecha de apendicitis para reducir la variabilidad de la práctica y mejorar la precisión diagnóstica y la utilización de los recursos. Se ha demostrado que las GPC tienen un valor predictivo positivo y negativo elevado (~95%) y que disminuyen tanto la DH como los costes sin aumentar la morbilidad o las complicaciones. Estas guías combinan la anamnesis, la exploración física y los datos de laboratorio iniciales con las escalas predictivas con el fin de agrupar los pacientes en las categorías de riesgo bajo, intermedio y alto para el diagnóstico de apendicitis aguda. Por lo general, los pacientes de riesgo bajo pueden recibir el alta sin pruebas de imagen, en los de riesgo alto debería llevarse a cabo una consulta quirúrgica y en el grupo no concluyente o de riesgo intermedio, lo más probable es que un periodo de observación o la realización de pruebas de imagen avanzadas resulte beneficioso. Si la evaluación inicial da lugar a un nivel de sospecha elevado de apendicitis, el siguiente paso debería ser una consulta con cirugía pediátrica, con la probabilidad de que se realice una apendicectomía sin más estudios. En los pacientes con una sospecha baja de apendicitis, el niño puede recibir el alta explicando a la familia la historia natural y la progresión de la apendicitis aguda y aconsejándola que regresen para una nueva evaluación si el niño no mejora con líquidos y una dieta blanda en las siguientes 24 horas. En el grupo de pacientes con una puntuación de riesgo intermedio se debería realizar una ecografía dirigida del apéndice si el centro tiene experiencia con la técnica. Si en la ecografía no se visualiza el apéndice, o si este se visualiza pero los hallazgos no son concluyentes, las siguientes opciones serían el ingreso para un periodo de observación y una reevaluación programada, una TC o una laparoscopia diagnóstica.

Otra estrategia consiste en el uso de unidades de observación, donde se pueda monitorizar al niño con líquidos intravenosos, medición seriada de los signos vitales y reexploración programada. Al final de un periodo de observación, generalmente de 12-24 h, el clínico decide si da el alta basándose en un estado clínico tranquilizador, si realiza una laparoscopia diagnóstica y una apendicectomía o si lleva a cabo pruebas de imagen avanzadas. El periodo de observación puede efectuarse en el domicilio, siempre que el paciente esté bien desde el punto de vista fisiológico; una unidad de observación hospitalaria tiene la ventaja de poder proporcionar líquidos intravenosos. Una estrategia de observación parece más útil en los pacientes que presenten una evolución corta de la enfermedad (<12 h) cuando las pruebas de imagen probablemente tienen una menor sensibilidad y especificidad. Si el cuadro de los pacientes observados sigue siendo dudoso, las pruebas de imagen avanzadas deberían proporcionar datos más fiables en una fase posterior del proceso diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La lista de enfermedades que pueden simular una apendicitis aguda es extensa, porque muchas afecciones gastrointestinales, ginecológicas e inflamatorias pueden manifestarse con una anamnesis, signos y síntomas patológicos similares. El diagnóstico diferencial abarca incluso enfermedades frecuentes, y engloba la gastroenteritis, la adenitis mesentérica, la diverticulitis de Meckel, la invaginación, la enfermedad inflamatoria intestinal, la diabetes mellitus, la dícrepanocitosis, la faringitis estreptocócica, la neumonía lobar inferior, la colecistitis, la pancreatitis, la infección del aparato urinario (ITU), la enteritis infecciosa y, en mujeres, la torsión

ovárica, el embarazo ectópico, la rotura/hemorragia de quistes ováricos y la enfermedad pélvica inflamatoria (incluido el absceso tuboovárico). La *apendicitis epiploica* es una inflamación de las estructuras llenas de grasa de la superficie antimesentérica del colon y puede presentarse con dolor agudo en la fosa ilíaca después de su torsión, trombosis y lesión isquémica de la estructura. Las infecciones virales, bacterianas y parásitarias pueden simular estrechamente una apendicitis aguda. El linfoma digestivo, los tumores del apéndice (carcinoide en los niños) y los tumores ováricos son raros, pero también pueden simular una apendicitis aguda. La púrpura de Henoch-Schönlein puede presentarse inicialmente como un dolor abdominal intenso. Entre las causas urinarias del dolor abdominal, pueden citarse las ITU, la nefrolitiasis y la pielonefritis. En los pacientes con pielonefritis, la fiebre y el recuento de leucocitos probablemente sean mucho mayores, habrá síntomas de disuria y la hipersensibilidad dolorosa se localiza más en el flanco o el ángulo costovertebral. En raras ocasiones, la apendicitis puede recidivar en el muñón de una apendicectomía previa. *Se ha demostrado históricamente que los niños menores de 3 años y las adolescentes tienen un riesgo particularmente alto de recibir un diagnóstico incorrecto.*

Las enfermedades virales son frecuentes en la infancia, suelen asociarse a dolor abdominal y vómitos, por lo que simulan una apendicitis aguda. El paciente típico con apendicitis aguda describe un dolor abdominal como síntoma principal y, por lo general, los síntomas de enfermedad sistémica, como la cefalea, los escalofríos y las mialgias son infrecuentes en la apendicitis y frecuentes cuando la enfermedad viral es el diagnóstico correcto.

El diagnóstico de apendicitis en las adolescentes es especialmente difícil y en algunas series se han descrito tasas de apendicectomía negativa de hasta el 30-40%. Los quistes de ovario suelen ser dolorosos debido a su rotura, un aumento rápido de tamaño o una hemorragia. La rotura de un folículo ovárico asociada con ovulación causa frecuentemente dolor lateralizante a mitad de ciclo (*mittelschmerz*), pero no hay progresión de los síntomas y falta la enfermedad sistémica. Los tumores y la torsión del ovario pueden simular también una apendicitis aguda, aunque la torsión ovárica se caracteriza típicamente por un comienzo agudo de dolor intenso y asociado con náuseas y vómitos más frecuentes y forzados que los que suelen verse al comienzo de la apendicitis. En la enfermedad pélvica inflamatoria, el dolor suele ser suprapúbico, bilateral y de mayor duración. La necesidad de un diagnóstico urgente exacto en mujeres se ve influida por la preocupación de que la AP puede predisponer a la paciente a un embarazo ectópico futuro o a infertilidad tubárica, aunque los datos no han demostrado de modo homogéneo una mayor incidencia de infertilidad después de la AP. Por estas razones, en las mujeres se deberían realizar estudios diagnósticos complementarios (ecografía, TC, RM o laparoscopia diagnóstica) sin demasiadas restricciones para mantener bajas las tasas de apendicectomías negativas.

La torsión de un testículo no descendido y la epididimitis son frecuentes, pero se deben descubrir en la exploración física. La diverticulitis de Meckel es un cuadro infrecuente, pero la presentación clínica simula estrechamente la apendicitis y el diagnóstico pocas veces se realiza antes de la cirugía. La peritonitis espontánea primaria suele observarse en niñas prepúberes o en pacientes con síndrome nefrótico o cirrosis y se suele confundir con apendicitis.

Las presentaciones atípicas de la apendicitis se esperan en asociación con otras situaciones o afecciones, como embarazo, enfermedad de Crohn, tratamiento con esteroides o con inmunosupresores. La apendicitis en asociación con enfermedad de Crohn tiene con frecuencia una presentación prolongada, con un patrón atípico de dolor abdominal recurrente pero localizado. Debería reconocerse que la apendicitis *pasada por alto* es la causa más común de obstrucción del intestino delgado en niños sin antecedentes de cirugía abdominal previa.

ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos deberían iniciarse enseguida cuando se realice o se sospeche con fuerza el diagnóstico de apendicitis. Los antibióticos disminuyen sustancialmente la incidencia de infecciones postoperatorias de la herida, de IHQ y de abscesos intraabdominales, que son la causa de la mayor parte de la morbilidad y de los costes en la AP. Muchos autores creen que el tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro hasta el comienzo de los antibióticos tiene un impacto mayor sobre las tasas de complicaciones postoperatorias, la DH y los costes globales que el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la cirugía.

El régimen antibiótico debe dirigirse frente a la flora bacteriana típica que se encuentra en el apéndice, que incluye microorganismos anaerobios (*Bacteroides, Clostridia y Peptostreptococcus spp.*) y bacterias aerobias gram-

negativas (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* y *Klebsiella* spp.). Muchas combinaciones de antibióticos han demostrado una eficacia equivalente en estudios controlados en términos de tasas de infección de la herida, resolución de la fiebre, DH e incidencia de complicaciones. El régimen antibiótico estándar solía consistir en tres antibióticos (ampicilina, gentamicina y clindamicina). Se han realizado estudios exhaustivos de distintos regímenes antibióticos, dirigidos sobre todo a disminuir los costes y la frecuencia posológica mientras se mantiene la eficacia. Tanto la piperacilina/tazobactam como la cefoxitina han demostrado una eficacia equivalente y pueden disminuir la DH y los costes farmacéuticos en comparación con el régimen de tres antibióticos.

En la apendicitis simple (no perforada), una dosis preoperatoria de un solo fármaco de amplio espectro (piperacilina/tazobactam) o equivalente es suficiente. En la AP, el antibiótico se continúa por vía i.v. durante 2-3 días tras la intervención hasta que el niño está afebril (≥ 24 h), con tolerancia de una dieta normal y listo para el alta. Algunos centros prefieren añadir metronidazol en la AP para aumentar la cobertura contra los anaerobios. La decisión de dar de alta a los pacientes con AP tratados con apendicectomía primaria con prescripción de un ciclo de antibióticos orales (por lo general, de 3-5 días) sigue siendo controvertida. La literatura no respalda que los resultados sean mejores en la AP si los antibióticos se amplían más allá de un ciclo de 4-5 días.

INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de apendicitis o que se sospecha con fuerza, el tratamiento estándar para la apendicitis aguda, tanto simple como complicada, en la práctica habitual es la apendicectomía inmediata en la mayoría de los casos. La AL (técnica mínimamente invasiva) es el abordaje quirúrgico de elección (65-70%) tanto en la apendicitis simple como en la AP. En la última década, se ha producido una reducción marcada de la técnica abierta. Se ha demostrado que el abordaje laparoscópico se asocia a una ligera mejora de las medidas de resultado clínico (tasa de infección de la herida, absceso intraabdominal, necesidades de analgésicos, estética de la herida y reanudación de la actividad completa), aunque los costes pueden ser mayores. El abordaje laparoscópico (laparoscopia diagnóstica/AL) tiene ventajas particulares para los pacientes obesos, cuando se sospechan diagnósticos alternativos y en las mujeres adolescentes para evaluar la presencia de patología ovárica y los diagnósticos alternativos a la vez que se evita la radiación ionizante asociada con la TC. La operación debería realizarse de forma semiprogramada, en las 12-24 h posteriores al diagnóstico. Los niños con apendicitis suelen tener una deshidratación al menos leve y deberían recibir tratamiento de soporte antes de la cirugía, con reanimación mediante líquidos para corregir la hipovolemia y las anomalías electrolíticas, antipiréticos para disminuir la fiebre y antibióticos de amplio espectro. Estos aspectos fundamentales de la asistencia garantizan una anestesia segura y optimizan los resultados. En la mayoría de los casos, el tratamiento preoperatorio puede realizarse durante el periodo de evaluación diagnóstica y se puede llevar a cabo una apendicectomía inmediata. El tratamiento analgésico comienza incluso antes de que se realice un diagnóstico definitivo, y es apropiado consultar con una unidad del dolor, si está disponible. La cirugía de emergencia (por ejemplo, de madrugada) raramente está indicada en la apendicitis aguda y solo debería realizarse en los raros casos en los que la reanimación fisiológica requiera el control urgente de una sepsis intraabdominal avanzada no susceptible de drenaje percutáneo mediante radiología intervencionista, o cuando no se disponga de esta. No se ha demostrado una correlación entre el momento de la cirugía y las tasas de perforación o la morbilidad postoperatoria cuando la intervención se realiza en las 24 h posteriores al diagnóstico. Cuando se compara la apendicectomía de emergencia (en las 5 h posteriores al ingreso) con la apendicectomía urgente (en las 17 h posteriores a la hospitalización), no se han observado diferencias de AP, tiempo quirúrgico, tasa de rehospitalización, complicaciones postoperatorias, DH, o costes hospitalarios. Además, en ocasiones se descubre una patología imprevista (tumores apendiculares, linfoma intestinal, anomalías renales congénitas, enfermedad de Crohn) en la intervención, y puede que se requiera una consulta intraoperatoria con otros especialistas y/o la evaluación histopatológica de una sección congelada. El abordaje laparoscópico, junto con los protocolos estandarizados de recuperación postoperatoria acelerada y una duración optimizada (un solo fármaco) y más corta de los regímenes antibióticos, han permitido la reducción de la DH en la apendicitis tanto simple como complicada (perforada). La DH promedio en la mayoría de los centros es de alrededor de 24 h para la apendicitis simple y de 4-5 días para los casos perforados que se recuperan sin complicaciones postoperatorias. En la apendicitis simple, algunos centros han iniciado el alta en el mismo día de la operación.

APENDICITIS PERFORADA

Un área de especial interés y que supone un reto particular es el tratamiento de la apendicitis aguda es el grupo de pacientes con una presentación diferida (> 48 h de síntomas). En la mayoría de los centros con gran carga asistencial, debido a que la apendicitis aguda suele tener un inicio insidioso de malestar generalizado, hasta el 40-50% de los pacientes tienen una presentación diferida. Esta cohorte de pacientes tiene una incidencia elevada de AP en el momento de la presentación (40-59%) y una DH un 56% mayor que los que se presentan en las primeras 24 h tras el inicio de los síntomas. El riesgo de desarrollar complicaciones postoperatorias (IHQ, absceso intraabdominal, obstrucción del intestino delgado) se acerca al 20-30% en los niños con AP frente a un riesgo de alrededor del 3% en los pacientes con apendicitis simple.

Las opciones terapéuticas para los niños que presentan una AP consisten en apendicectomía primaria después de un periodo breve de estabilización con líquidos intravenosos y antibióticos, antibióticos solos y antibióticos junto con drenaje percutáneo de las colecciones/abscesos intraabdominales. En la última década se ha producido una tendencia hacia el tratamiento no quirúrgico en los niños con una presentación tardía y una sospecha de AP para evitar la tasa elevada de complicaciones en estos pacientes y las posibles dificultades técnicas del tratamiento quirúrgico en el contexto de una inflamación intraabdominal/peritonitis marcadas. Basándose en el estado del paciente, los hallazgos de las pruebas de imagen y la disponibilidad de radiólogos intervencionistas experimentados, el tratamiento no quirúrgico inicial de la AP mediante drenaje de las colecciones de líquidos, la administración de líquidos intravenosos y los antibióticos de amplio espectro han tenido éxito en más del 90% de los pacientes. Se inicia la administración de antibióticos, que suele continuarse por vía intravenosa durante 1-2 días junto con analgésicos. Si el niño presenta una recuperación clínica con resolución de la fiebre y del dolor y puede tolerar una dieta normal, se pasa a la administración oral de los antibióticos y se le da de alta para completar un ciclo de antibióticos de forma ambulatoria (por lo general, 7-10 días de ciprofloxacino/metronidazol). En los pacientes que no presentan una recuperación clínica, se realiza una apendicectomía inmediata. Este tratamiento no quirúrgico y, en particular, la transición a los antibióticos orales, ha contribuido a una reducción de la DH y de los costes en el tratamiento de la AP. En los pacientes en quienes no se realiza una apendicectomía primaria habrá que tomar una decisión sobre una apendicectomía de intervalo (AI) en 4-6 semanas, siempre que no respondan al tratamiento no quirúrgico después del alta con reaparición del dolor, la fiebre o los vómitos.

TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DE LA APENDICITIS NO COMPLICADA

Varios estudios en adultos han demostrado que el tratamiento de la apendicitis solo con antibióticos es muy eficaz. Además, otros cuadros similares a la apendicitis, como la diverticulitis, los abscesos intraabdominales en la enfermedad de Crohn y los abscesos tuboováricos, se tratan de forma primaria solo con antibióticos y la cirugía se reserva a los fracasos del tratamiento médico. Estos resultados han dado lugar a que muchos centros evalúen el tratamiento no quirúrgico inicial de la apendicitis aguda (simple) en los niños y se están realizando en la actualidad varios estudios controlados aleatorizados. Los estudios previos mostraron una tasa de éxito para el tratamiento no quirúrgico de la apendicitis simple en niños del 75-80%, sin un aumento de las tasas de AP en los pacientes que no responden al tratamiento no quirúrgico inicial. La estrategia con antibióticos solos/no quirúrgica en la apendicitis aguda presenta las ventajas de evitar las complicaciones quirúrgicas y el riesgo de la anestesia general, así como una intervención quirúrgica que puede no ser necesaria. En algunos centros pediátricos, el tratamiento no quirúrgico se ofrece en un protocolo experimental. Los criterios de selección para el tratamiento no quirúrgico suelen consistir en una duración de los síntomas menor de 48 h, una edad mayor de 7 años, la confirmación en las pruebas de imagen de una apendicitis aguda no perforada, un diámetro apendicular menor de 1,2 cm, la ausencia de apendicolito, absceso o flemón, un recuento de leucocitos mayor de 5.000 y menor de 18.000 células/ μ l. La vía clínica para los niños incluidos consiste en 1-2 días iniciales de antibióticos intravenosos de amplio espectro y analgésicos. Si el niño muestra una recuperación clínica con resolución del dolor y de la fiebre y tolera una dieta normal, se le da de alta para completar 7-10 días de antibióticos orales. Si no se observa la recuperación clínica, se realiza una apendicectomía inmediata. En los primeros ensayos no quirúrgicos, se observó que los factores predictivos del fracaso del tratamiento no quirúrgico eran una duración del dolor mayor de 48 h, la presencia de un apendicolito, una masa inflamatoria o un absceso en las pruebas de imagen, así como una elevación de los

parámetros de laboratorio (leucocitos >18.000, CRP >4 mg/dl). Las publicaciones sobre esta estrategia sugieren una reanudación más rápida de todas las actividades y unos costes menores asociados con la hospitalización en el caso del tratamiento no quirúrgico; sin embargo, otros autores han descrito que los pacientes con un tratamiento no quirúrgico tenían más visitas posteriores a urgencias, pruebas de imagen avanzadas y hospitalizaciones en comparación con los tratados mediante cirugía en la primera visita.

APENDICITIS RECIDIVANTE

En los estudios prospectivos sobre la incidencia de la apendicitis recidivante precoz (en un año), esta oscila entre el 10 y el 20% en pacientes tratados inicialmente sin cirugía. El riesgo a lo largo de la vida de apendicitis recidivante en los niños tratados sin cirugía se desconoce. Sigue habiendo controversias sobre el tratamiento no quirúrgico inicial de la AP. En la mayoría de los estudios se ha descrito una tasa significativamente menor de complicaciones (infecciones de la herida, abscesos intraabdominales, obstrucción intestinal, reintervenciones) en los pacientes con un tratamiento inicialmente no quirúrgico de la AP en comparación con la AP tratada con apendicectomía primaria; en otras revisiones se ha respaldado la apendicectomía precoz en la AP debido a que el tratamiento no quirúrgico inicial y la apendicectomía diferida se asociaban a un periodo significativamente mayor hasta la reanudación de las actividades normales y a una tasa de eventos adversos del 30% frente al 55% en la cohorte no quirúrgica inicial. Además, los costes en los pacientes con tratamiento no quirúrgico inicial y apendicectomía diferida eran mayores. La necesidad de una AI diferida en pacientes con apendicitis complicada tratados inicialmente sin cirugía se está evaluando en la actualidad. Aunque en los casos de AP en el momento de la presentación se tiende inicialmente al tratamiento no quirúrgico, los datos siguen siendo inciertos y no hay datos convincentes para recomendar una misma estrategia en todos los pacientes.

APENDICECTOMÍA DE INTERVALO

En los pacientes con AP tratados inicialmente sin cirugía, la decisión de realizar una AI, por lo general en 4-6 semanas, es otra área en la que no existe consenso sobre el tratamiento. La mayoría de los cirujanos suele recomendar la AI para evitar la apendicitis recidivante y para confirmar el diagnóstico original, basándose en publicaciones que describen una incidencia de patología imprevista en el 30% de las piezas de AI. Esto se ha cuestionado, de modo que el tratamiento no quirúrgico de la apendicitis simple está ganando aceptación y muchos autores ponen en duda el riesgo de apendicitis recidivante (5-20%) al creer que es menor. El riesgo a lo largo de la vida de apendicitis recidivante se desconoce. Las decisiones respecto a la AI deben tomarse de forma individualizada para sopesar los riesgos de apendicitis recidivante frente a los riesgos de la anestesia y las enfermedades concurrentes, como la obesidad, las cardiopatías congénitas y las enfermedades respiratorias crónicas, entre otras.

APENDICOLITOS INCIDENTALES

El tema de los apendicolitos incidentales es una cuestión intrigante para los pediatras. Estos pacientes no tienen apendicitis, pero en las pruebas de imagen se detecta la presencia de un apendicito, que se define como una calcificación en la luz apendicular. En los adultos, la incidencia de apendicolitos incidentales detectados mediante TC varía entre menos del 1% hasta el 10%. Tienen un aspecto denso y laminado característico cuando se comparan con otras calcificaciones abdominales, como los flebolitos (calcificaciones venosas) y en las mujeres, con las calcificaciones ováricas, que se observan sobre todo en los tumores ováricos. Pueden apreciarse en las radiografías simples, en las ecografías y en la TC. Cuando se diagnostica un apendicito durante la evaluación de un niño con dolor abdominal y sospecha de apendicitis, el hallazgo de dicho apendicito confirma el diagnóstico, por lo que estaría indicada la consulta quirúrgica y una apendicectomía inmediata. Los apendicolitos pueden detectarse durante la evaluación de pacientes sin signos de apendicitis, como en pruebas de imagen solicitadas después de un traumatismo o por quejas abdominales inespecíficas en pacientes con una probabilidad baja de apendicitis. En tales casos, la preocupación es que el apendicito pueda aumentar el desarrollo eventual de una apendicitis aguda. Además, existe la preocupación de que si la apendicitis se desarrolla en asociación a un apendicito pueda tener una evolución rápida y que se perfure precozmente. Algunos médicos creen que un apendicito puede asociarse a dolor recidivante en la FID.

Los apendicolitos incidentales pueden ser transitorios y, en la mayoría de los estudios de seguimiento a corto plazo, tienen un riesgo bajo de apendicitis

aguda subsiguiente. Además, el riesgo a lo largo de la vida de desarrollar apendicitis en los pacientes con apendicolitos incidentales es de alrededor del 5%, similar al de la población normal. Este riesgo puede ser mayor en aquellos pacientes que acuden con dolor abdominal o en los menores de 19 años. Los apendicolitos incidentales detectados radiográficamente suelen tratarse con observación, un seguimiento planificado y educando a los pacientes sobre los signos de una apendicitis aguda. Una vez comentados los riesgos y los beneficios con la familia, y ante la persistencia del apendicito, lo mejor es tomar una decisión individualizada entre el médico y la familia respecto a la apendicectomía programada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 371

Afecciones quirúrgicas del ano y el recto

371.1 Malformaciones anorrectales

Christina M. Shanti

Para comprender por completo el espectro de las anomalías anorrectales se debe tener en cuenta la relevancia del complejo esfínteriano, una masa de fibras musculares que rodean el anorrecto (fig. 371.1). Este complejo es la combinación de los músculos puborrectal, elevador del ano, esfínteres externo e interno y esfínter externo superficial, todos los cuales se reúnen en el recto. Las malformaciones anorrectales se definen por la relación del recto con este complejo e incluyen diversos grados de estenosis hasta la atresia completa; la incidencia es de 1/3.000 nacidos vivos. Las preocupaciones significativas a largo plazo se centran en el control intestinal y en las funciones urinaria y sexual.

EMBRILOGÍA

El intestino caudal embrionario se forma tempranamente como la parte del tubo intestinal primitivo que se extiende hasta el pliegue de la cola en la segunda semana de la gestación. Aproximadamente en el día 13 se desarrolla un divertículo ventral, la alantoides o vejiga primitiva. La unión de la alantoides y del intestino caudal embrionario se convierte en la cloaca, en la que evacuan sus contenidos los tubos genital, urinario e intestinal. Está cubierta por una membrana cloacal. El tabique urorrectal desciende para dividir este conducto común formando unas crestas laterales, que crecen y se fusionan a mitad de la séptima semana. La apertura de la porción posterior de la membrana (la membrana anal) se produce en la octava semana. Cuando existe un fracaso en cualquiera de estos procesos, se puede ocasionar un espectro clínico de anomalías anogenitales.

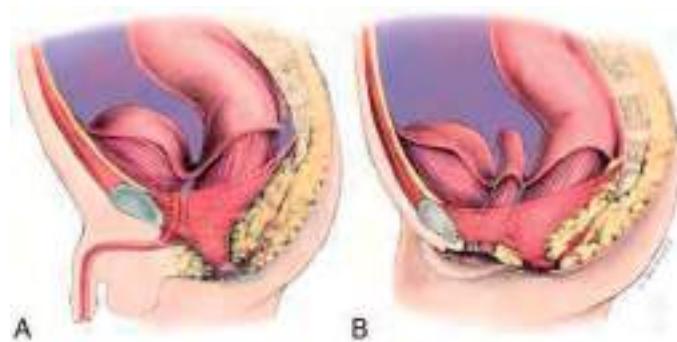


Fig. 371.1 Anatomía anorrectal normal en relación con las estructuras pélvicas. A, Varón. B, Mujer. (De Peña A: Atlas of surgical management of anorectal malformations, New York, 1989, Springer-Verlag, p. 3.)

El **ano imperforado** puede dividirse en lesiones bajas, en las que el recto ha descendido a través del complejo esfinteriano, y lesiones altas, en las que esto no se ha producido. La mayoría de los pacientes con ano imperforado tienen una fistula. Hay un espectro de malformaciones tanto en varones como en mujeres. En los varones, las lesiones bajas suelen manifestarse con manchas de meconio en alguna parte del perineo a lo largo del rafe medio (fig. 371.2A). Las mujeres con lesiones bajas manifiestan también un espectro que abarca desde un ano que es solo ligeramente anterior sobre el cuerpo perineal hasta una fistula rectovestibular que se abre en la mucosa húmeda del introito distal en el himen (fig. 371.3A). Un ano imperforado alto en un varón no tiene una apertura o fistula cutánea aparente, pero suele tener una fistula en el tracto urinario, ya sea

en la uretra o en la vejiga (v. fig. 371.2B). Aunque en ocasiones hay una fistula rectovaginal, en las mujeres las lesiones altas suelen ser anomalías cloacales en las que el recto, la vagina y la uretra evacuan en un conducto común o tronco cloacal de longitud variable (v. fig. 371.3B). La categoría interesante de varones con ano imperforado y ausencia de fistula se da principalmente en casos de trisomía 21. Las lesiones más frecuentes son la fistula rectouretral bulbar en los varones y la fistula rectovestibular en las mujeres; la segunda lesión más frecuente en ambos sexos es la fistula perianal (fig. 371.4).

ANOMALÍAS ASOCIADAS

Hay muchas anomalías asociadas con las malformaciones anorrectales (tabla 371.1). Las principales son anomalías de los riñones y del tracto urinario, junto con anomalías del sacro. Con frecuencia, este complejo

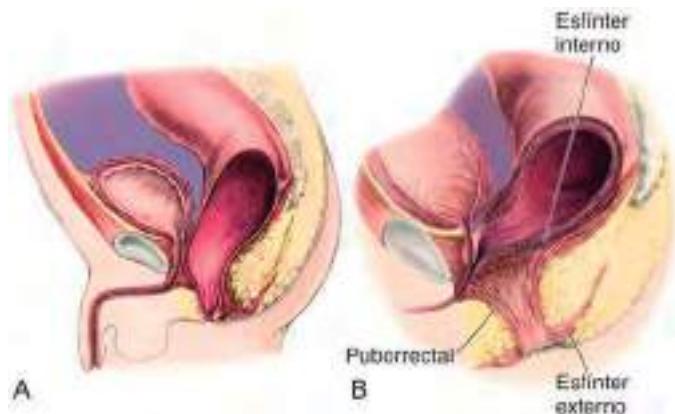


Fig. 371.2 Ano imperforado en varones. **A**, Lesiones bajas. **B**, Lesiones altas. (De Peña A: *Atlas of surgical management of anorectal malformations*, New York, 1989, Springer-Verlag, pp. 7, 26.)

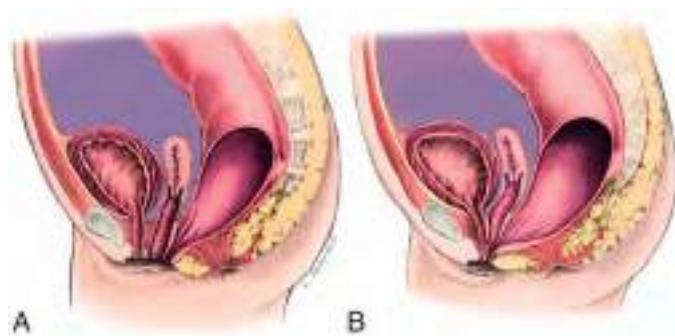


Fig. 371.3 Ano imperforado en mujeres. **A**, Fístula vestibular. **B**, Cloaca. (De Peña A: *Atlas of surgical management of anorectal malformations*, New York, 1989, Springer-Verlag, pp. 50, 60.)



Fig. 371.4 Imágenes pre- y postoperatorias de malformaciones anorrectales. **A**, Fístula rectoperineal, imagen preoperatoria. **B**, Radiografía lateral a través de la mesa que muestra al neonato en decúbito prono y gas por debajo del cóccix. **C**, Aspecto postoperatorio después de una anorrectoplastia sagital posterior. **D**, Imagen postoperatoria de una amplia anoplastia permeable y prolapsada. (De Bischoff A, Bealer J, Peña A: *Controversies in anorectal malformations*, Lancet Child/Adolesc 1:323-330, 2017, Fig., p. 324.)

Tabla 371.1 Malformaciones asociadas

GENITOURINARIAS

- Reflujo vesicoureteral
- Agenesia renal
- Displasia renal
- Duplicación ureteral
- Criotorquidia
- Hipospadias
- Útero borceguí
- Tabiques vaginales

VERTEBRALES

- Disrafia vertebral
- Médula anclada
- Masas presacras
- Meningocele
- Lipoma
- Dermoide
- Teratoma

CARDIOVASCULARES

- Tetralogía de Fallot
- Comunicación interventricular
- Transposición de los grandes vasos
- Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico

GASTROINTESTINALES

- Fístula traqueoesofágica
- Atresia duodenal
- Malrotación
- Enfermedad de Hirschsprung

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- Espina bífida
- Médula anclada

recibe la denominación de *síndrome de regresión caudal*. Los varones con fistula rectovesical y los pacientes con cloaca persistente tienen un riesgo del 90% de defectos urológicos. Otras anomalías asociadas frecuentes son las de tipo cardíaco y la atresia esofágica con o sin fistula traqueoesofágica. Estas anomalías se pueden agrupar en cualquier combinación en un paciente dado. Cuando se combinan, se acompañan con frecuencia de anomalías de la cara radial de la extremidad superior, que se denomina anomalía VACTERL (vertebral, anal, cardíaca, traqueal, esofágica, renal, extremidad [limb]).

Las malformaciones anorrectales, en particular la estenosis anal y la atresia rectal, también pueden presentarse como tríada de Currarino, que consta de agenesia sacra, masa presacra y estenosis anorrectal. Estos pacientes tienen un ano en embudo, presentan defectos óseos del sacro en la radiografía simple y tienen una masa presacra (teratoma, meningocele, quiste dermoide, quiste entérico) en la exploración o en las pruebas de imagen. Se trata de un trastorno autosómico dominante debido en la mayoría de los pacientes a una mutación del gen *MNX1*.

Existe una buena correlación entre el grado de desarrollo sacro y la función futura. Los pacientes con un sacro ausente suelen tener incontinencia fecal y urinaria permanente. Es frecuente que estos defectos se asocien a anomalías vertebrales y a diferentes grados de disrafismo. La médula anclada aparece en alrededor del 25% de los pacientes con malformaciones anorrectales. La liberación de la médula anclada puede mejorar la continencia urinaria y rectal en algunos pacientes, aunque pocas veces revierte los defectos neurológicos establecidos. El diagnóstico de los defectos raiquideos puede tratar de realizarse en los tres primeros meses de vida mediante ecografía vertebral, aunque la RM es la prueba de imagen de elección si se sospecha una lesión. En los pacientes de mayor edad se requiere una RM.

MANIFESTACIONES Y DIAGNÓSTICO

Lesiones bajas

La exploración de un recién nacido incluye la inspección del periné. La ausencia de un orificio anal en la posición correcta obliga a realizar una evaluación más detallada. Las formas leves de ano imperforado suelen denominarse *estenosis anal* o *ano ectópico anterior*. Suele tratarse de un ano imperforado con una fistula perineal. La posición normal del ano en el periné es aproximadamente en el punto medio (cociente 0,5) entre el cóccix y el escroto o el introito. Aunque los síntomas, sobre todo estreñimiento, se han atribuido a un ano ectópico anterior (cociente <0,34 en mujeres; <0,46 en varones), muchos pacientes no tienen síntomas.

Si no son visibles el ano ni la fistula, puede haber una lesión baja o un *ano cubierto*. En estos casos, hay unas nalgas bien formadas y con frecuencia un rafe engrosado o *asa de cubo*. Después de 24 h puede verse cómo el meconio hace protrusión, lo que crea un aspecto azul o negro. En estos casos puede efectuarse un procedimiento perineal inmediato seguido de un programa de dilatación.

En un varón, la fistula perineal (cutánea) puede tener un trayecto en sentido ventral a lo largo del rafe a través del escroto e incluso hacia abajo, hacia el cuerpo del pene. Suele ser un trayecto delgado, con un recto normal a unos pocos milímetros de la piel. En <10% de estos pacientes se observan anomalías extraintestinales.

En una mujer, una lesión baja se introduce en el vestíbulo (la mucosa húmeda fuera del himen, pero en el interior del introito). En este caso, el recto ha descendido a través del complejo esfinteriano. Los niños con una lesión baja suelen poder tratarse inicialmente con manipulación y dilatación perineales. La visualización de estas fistulas bajas es tan importante para la evaluación y el tratamiento que se debe intentar evitar la introducción de una sonda nasogástrica durante las primeras 24 h para permitir que se distiendan el abdomen y el intestino, empujando el meconio hacia abajo en dirección a la parte distal del recto.

Lesiones altas

En un varón con un ano imperforado alto, el periné se muestra plano. Puede haber expulsión de aire o meconio por la uretra cuando la fistula es alta, penetrando en la uretra bulbar o prostática o incluso la vejiga. En las *fistulas rectobulborectrales* (las más comunes en los varones), el mecanismo esfinteriano es satisfactorio, el sacro puede estar infradesarrollado y hay un hoyuelo anal. En las *fistulas rectoprostaticorectrales*, el sacro está mal desarrollado, el escroto puede ser bifido y el hoyuelo anal está cerca del escroto. En las *fistulas rectovesicales*, el mecanismo esfinteriano está mal desarrollado y el sacro es hipoplásico o falta. En los varones con trisomía 21 puede haber todas las características de una lesión alta, pero no hay fistula, el sacro y los mecanismos esfinterianos suelen estar bien desarrollados y el pronóstico es bueno.

En las mujeres con ano imperforado alto, puede haber el aspecto de una fistula rectovaginal. Las verdaderas fistulas rectovaginales son infrecuentes. La mayoría son fistulas rectovestibulares descritas con anterioridad o formas de una anomalía cloacal.

Cloaca persistente

En esta anomalía, persiste el estado embrionario en el que el recto, la uretra y la vagina se comunican en un orificio común, la cloaca. Es importante darse cuenta de este hecho, ya que la reparación requiere con frecuencia el reposicionamiento de la uretra y de la vagina, así como del recto. Los niños de ambos性es con una lesión alta requieren una colostomía antes de la reparación.

Atresia rectal

La atresia rectal es un defecto infrecuente que se da en solo el 1% de las anomalías anorrectales. Tiene las mismas características en ambos sexos. La característica singular de este defecto es que los pacientes afectados tienen un conducto anal y un ano normales. El defecto se descubre a menudo mientras se toma la temperatura rectal. Hay una obstrucción a unos 2 cm por encima del nivel de la piel. Estos pacientes requieren una colostomía protectora. El pronóstico funcional es excelente porque tienen un mecanismo esfinteriano normal (y una sensibilidad normal), que reside en el conducto anal.

ENFOQUE DEL PACIENTE

La evaluación también debe identificar las anomalías asociadas (v. tabla 371.1). Se debe realizar una inspección cuidadosa del periné para determinar la presencia o ausencia de una fistula. Si la fistula está en esta localización, es una lesión baja. El invertograma, o radiografía en posición invertida, tiene poca utilidad, pero una radiografía lateral transversal a las 24 horas de vida (para dar tiempo a que el intestino se distienda con el aire deglutido) con un marcador radiopaco en el periné puede mostrar una lesión baja al poner de manifiesto la burbuja de gas rectal a menos de 1 cm de la piel perineal (v. fig. 371.4). Una radiografía simple de todo el sacro, que englobe ambas alas ilíacas, es esencial para identificar las anomalías sacras y la idoneidad del sacro. Se debe realizar una ecografía abdominopélvica y un cistouretrograma miccional (CUGM). El médico también debería introducir una sonda nasogástrica para identificar la atresia esofágica y debería realizar un ecocardiograma. En los varones con una lesión alta, el CUGM a menudo identifica la fistula rectourinaria. En las mujeres con una lesión alta, suele ser necesaria una evaluación más invasiva, con vaginograma y endoscopia, para detallar de forma cuidadosa la anomalía cloacal.

Una evaluación clínica adecuada y un análisis de orina proporcionan datos suficientes en el 80-90% de los pacientes varones para determinar la necesidad de una colostomía. Los músculos esfinterianos de tipo voluntario rodean la parte más distal del intestino en los casos de fistulas perineales y rectouretrales; la presión intraluminal intestinal puede ser lo suficientemente alta como para vencer el tono de estos músculos antes de que pueda verse el meconio en la orina o en el periné. La presencia de meconio en la orina y un borramiento del pliegue interglúteo son indicaciones para la creación de una colostomía protectora. Los hallazgos clínicos compatibles con el diagnóstico de una fistula perineal representan una indicación para una anoplastia sin una colostomía protectora. La ecografía es útil no solo para la evaluación del tracto urinario, sino también para estudiar las anomalías vertebrales en el recién nacido y para determinar hasta qué distancia al periné ha descendido el recto.

En más del 90% de los casos, puede establecerse el diagnóstico en niñas mediante inspección perineal. La presencia de un orificio perineal único es una cloaca. Una masa pélvica palpable (hidrocoleos) refuerza este diagnóstico. Una fistula vestibular se diagnostica por la separación cuidadosa de los labios mayores exponiendo el vestíbulo. El orificio rectal se localiza inmediatamente por delante del himen en los genitales femeninos y en el vestíbulo. Es fácil diagnosticar una fistula perineal. El orificio rectal se localiza en alguna parte entre los genitales femeninos y el centro del esfínter y está rodeado por piel. Menos del 10% de estas pacientes no expulsa meconio a través de los genitales o del periné después de 24 horas de observación. Estas pacientes pueden requerir una placa lateral transversal.

REPARACIÓN QUIRÚRGICA

En ocasiones, una fistula perineal, si se abre en una buena posición, puede tratarse mediante dilatación simple. Se emplean dilatadores de Hegar, comenzando con uno del n.º 5 o del n.º 6 y dejando que el niño se vaya a su casa cuando la madre pueda utilizar un n.º 8. En casa se efectúan dos dilataciones diarias, aumentando el tamaño cada pocas semanas hasta

que se consiga utilizar el n.º 14. Al año de edad, las heces suelen estar bien formadas y no se necesitan ya más dilataciones. Cuando se alcanza el tamaño n.º 14, el explorador suele poder insertar un meñique. Si el anillo anal es blando y flexible, puede reducirse la frecuencia de la dilatación o suspenderla.

A veces no hay una fístula visible, pero puede observarse el recto que se llena con meconio y que hace protrusión en el periné, o se sospecha de otro modo un ano cubierto. Si se confirma por la radiografía simple o ecografía del periné que el recto está a <1 cm de la piel, el médico puede efectuar un procedimiento perineal menor para perforar la piel y efectuar luego una dilatación realizar una anoplastia perineal simple.

Cuando el orificio de la fístula está muy próximo al introito o al escroto, suele ser apropiado moverlo hacia atrás quirúrgicamente. Esto requiere también una dilatación postoperatoria para prevenir la formación de estenosis. Este procedimiento puede efectuarse en cualquier momento desde el periodo neonatal hasta 1 año de edad. Es preferible esperar hasta que se hayan realizado dilataciones durante varias semanas y el niño sea mayor. Es algo más fácil efectuar la disección del anorrecto en este momento. Se utiliza el abordaje sagital posterior de Peña, haciendo una incisión alrededor de la fístula y luego en la línea media hasta el sitio de la pared posterior de la nueva localización. La disección se continúa en la línea media utilizando un estimulador muscular para asegurarse de que hay músculo suficiente en ambos lados. La fístula debe disecarse en dirección cefálica a lo largo de varios centímetros para permitir un posicionamiento posterior sin tensión. Si es apropiado, se hace la resección de parte de la fístula distal antes de la anastomosis a la piel perineal.

En los niños con una lesión alta, se realiza una colostomía de doble cañón. Este procedimiento separa de modo eficaz la corriente fecal del trato urinario. Permite también realizar un colostograma con aumento de presión antes de la reparación para identificar la posición exacta del recto distal y de la fístula. La reparación definitiva o anorrectoplastia sagital posterior (ARPSP) se efectúa aproximadamente al año de edad. Se realiza una incisión en la línea media, con frecuencia separando el cóccix e incluso el sacro. Con empleo de un estimulador muscular, el cirujano permanece estrictamente en la línea media y divide el complejo esfinteriano e identifica el recto. Entonces se abre el recto en la línea media y se identifica la fístula desde el interior del recto. Esto permite una división de la fístula sin lesionar el trato urinario. A continuación, se efectúa la disección del recto en sentido proximal hasta que se haya ganado una longitud suficiente para suturarlo a una posición perineal apropiada. Despues se suturan los músculos del complejo esfinteriano alrededor (y especialmente detrás) del recto.

Otros abordajes quirúrgicos (como el abordaje anterior) también se utilizan, pero el de mayor popularidad es el laparoscópico. Esta intervención permite dividir la fístula bajo visualización directa y la identificación del complejo esfinteriano mediante transluminación del periné. Otras técnicas de imagen en el tratamiento de las malformaciones anorrectales son la ecografía endorrectal tridimensional, la RM intraoperatoria y la ARPSP asistida con colonoscopía, que puede facilitar una intervención técnicamente mejor. Ninguno de estos procedimientos o innovaciones ha demostrado mejorar los resultados.

Puede realizarse un procedimiento similar en niñas con anomalías altas con variantes para separar la vagina y el recto desde el interior del tronco cloacal. Cuando el tronco es más largo de 3 cm es un procedimiento especialmente difícil y complejo.

Por lo general, la colostomía puede cerrarse 6 semanas o más después de la ARPSP. Dos semanas después de cualquier procedimiento anal, la familia efectúa dos dilataciones diarias. Al realizar dilataciones frecuentes, cada una de ellas no es tan dolorosa y hay menos traumatismo tisular, inflamación y cicatrización.

EVOLUCIÓN

La capacidad de lograr la continencia rectal depende de elementos tanto motores como sensitivos. Debe haber un tejido muscular adecuado en el complejo esfinteriano y una ubicación correcta del recto en el complejo. También tiene que existir una inervación intacta del complejo de los elementos sensitivos, así como una presencia de estos elementos sensitivos en el anorrecto. Los pacientes con lesiones bajas tienen una mayor probabilidad de lograr una continencia verdadera. Sin embargo, son más propensos al estreñimiento, lo que causa incontinencia por rebosamiento. Es fundamental seguir estrechamente a todos estos pacientes y que el estreñimiento y la dilatación anal sean tratados adecuadamente hasta que se logre el entrenamiento para ir al baño con éxito. Las tablas 371.2 y 371.3 resumen los resultados de la continencia y del estreñimiento en relación con la malformación encontrada.

Tabla 371.2

Tipos de malformaciones anorrectales en función del sexo

MASCULINAS (PORCENTAJE DE PROBABILIDADES DE CONTROL INTESTINAL*)

- Fístula rectoperineal (100%)
- Fístula rectobulbouretral (85%)
- Ano imperforado sin fístula (90%)
- Fístula rectoprostaticouretral (65%)
- Fístula recto-cuello vesical (15%)

FEMENINAS (PORCENTAJE DE PROBABILIDADES DE CONTROL INTESTINAL*)

- Fístula rectoperineal (100%)
- Fístula rectovestibular (95%)
- Ano imperforado sin fístula (90%)
- Fístula rectovaginal (anomalía rara)[†]
- Cloaca (70%)[‡]

*Siempre que los pacientes tengan un sacro normal, sin fijación medular y que se realice una operación técnicamente correcta sin complicaciones.

[†]Las anomalías rectovaginales son extremadamente infrecuentes; su pronóstico suele ser similar al de la fístula rectovestibular.

[‡]La cloaca constituye un espectro; los casos con una longitud del conducto común <3 cm tienen el mejor pronóstico funcional.

De Bischoff A, Bealer J, Peña A: Controversies in anorectal malformations, *Lancet Child/Adolesc* 1:323–330, 2017 (Panel, p. 323).

Tabla 371.3

estreñimiento y tipo de malformación anogenital

TIPO	PORCENTAJE
Fístula vestibular	61
Fístula uretral bulbar	64
Atresia/estenosis rectal	50
Imperforado sin fístula	55
Fístula perineal	57
Cloaca larga	35
Fístula prostática	45
Cloaca corta	40
Fístula del cuello vesical	16

Modificada de Levitt MA, Peña A: Outcomes from the correction of anorectal malformations, *Curr Opin Pediatr* 17:394–401, 2005.

Los niños con lesiones altas, sobre todo los varones con fistulas uretrales rectoprostáticas y las mujeres con anomalías cloacales, tienen menos probabilidades de ser continentes, pero suelen poder lograr un patrón de defecación socialmente aceptable (sin colostomía) con un programa de tratamiento intestinal. A menudo, el programa del tratamiento intestinal consta de un enema diario para mantener vacío el colon y al paciente limpio hasta el siguiente enema. Si se tiene éxito con este programa, un procedimiento de *enema anterógrado continente* (EAC) o enema anterógrado continente de Malone (EACM) puede mejorar la calidad de vida del paciente. Estos procedimientos proporcionan acceso al colon derecho, ya sea llevando el apéndice fuera del ombligo de modo que no haya refluxo o poniendo un botón de plástico en la fosa ilíaca derecha para tener acceso al ciego. A continuación, el paciente puede sentarse en el inodoro y se le puede administrar un enema por el EAC, limpiando así por lavado el colon en su totalidad. Los regímenes anterógrados pueden producir tasas de limpieza en 24 horas de hasta el 95%. Un interés especial tiene el hallazgo clínico de que la mayoría de los pacientes mejora su control a medida que crecen. Los pacientes que llevan pañales en la escuela primaria suelen utilizar ropa interior normal en la enseñanza secundaria. Algunos grupos han utilizado esta evidencia de influencias psicológicas para comenzar una modificación conductual de forma precoz, con buenos resultados.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

371.2 Fisura anal

Christina M. Shanti

La fisura anal es una laceración de la unión mucocutánea del ano. Es una lesión adquirida de etiología desconocida que se atribuye sobre todo a una deposición forzada de heces duras, pero normalmente se produce en lactantes menores de 1 año de edad cuando las deposiciones son frecuentemente bastante blandas. Las fisuras pueden ser la consecuencia, y no la causa, del estreñimiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Suele haber antecedentes de estreñimiento, con una defecación reciente dolorosa, que puede corresponder al acontecimiento concreto de formación de la fisura tras la evacuación de heces duras. A continuación, el paciente retiene las heces de forma voluntaria para evitar una defecación dolorosa. Esto agrava el estreñimiento y da lugar a que las heces sean más duras. Puede haber dolor con la defecación y sangre roja brillante en la superficie de las heces.

El diagnóstico se establece por inspección del área perineal. Las caderas del lactante se mantienen en flexión aguda, las nalgas se separan para expandir los pliegues de la piel perianal y la fisura se hace evidente como una laceración menor. A menudo, el paciente tiene un pequeño apéndice cutáneo (plicoma) periférico a la lesión, que representa un tejido granulomatoso epitelizado, secundario a la inflamación crónica. En la exploración rectal puede haber heces duras en la ampolla y palparse cierto espasmo.

TRATAMIENTO

Los progenitores han de comprender el origen de la laceración y el mecanismo del ciclo del estreñimiento. El objetivo es garantizar que el paciente tenga unas heces blandas para que el ano no se distienda excesivamente. El proceso de curación puede tardar varias semanas e incluso meses. Un único episodio de fecalomía con la defecación de unas heces duras puede exacerbar el problema. El tratamiento requiere que se identifique la causa primaria del estreñimiento. Está indicado el uso de modificación de la dieta y de la conducta, así como un laxante. Los padres han de ajustar la dosis del laxante a la respuesta del paciente. Para ablandar las heces lo mejor es aumentar la ingesta de agua o utilizar polietilenglicolato oral (MiraLAX o GlycoLAX). No hay base científica que respalde una intervención quirúrgica, incluido el estiramiento del ano, la esfinterotomía anal «internal» o la escisión de la fisura, que además no están indicadas.

Las fisuras anales crónicas en los pacientes de más edad se han asociado con estreñimiento, cirugía rectal previa, enfermedad de Crohn y diarrea crónica. Se tratan inicialmente como fisuras en los lactantes con blandadores de heces, con la adición de baños de asiento. La nitroglicerina tópica al 0,2% reduce el espasmo anal y cicatriza las fisuras, pero suele asociarse a cefalea. Los antagonistas de los canales del calcio, como la pomada de diltiazem al 2% y la crema de nifedipino al 0,5%, son más eficaces y causan menos cefaleas que la nitroglycerina. La inyección de toxina botulínica (1,25-25 unidades) también es eficaz y probablemente simule la acción química de una esfinterotomía interna, que es el tratamiento más eficaz en los adultos, aunque rara vez se usa en los niños.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

371.3 Absceso y fistula perianales

Christina M. Shanti

Los abscesos perianales suelen manifestarse durante la lactancia y son de etiología desconocida. Las fistulas parecen ser secundarias a los abscesos, en lugar de ser su causa. Se ha propuesto su relación con anomalías congénitas de las criptas de Morgagni, lo cual sugiere que unas criptas más profundas (3-10 mm en lugar de los 1-2 mm normales) provocan el atrapamiento de detritos y criptitis (fig. 371.5).

Entre los cuadros asociados al riesgo de una fistula anal están la enfermedad de Crohn, la tuberculosis, la enfermedad pilonidal, las hidradenitis, el VIH, traumatismos, cuerpos extraños, quistes dérmicos, teratomas sacrococcígeos, actinomicosis, linfogranuloma venéreo y radioterapia.

Los microorganismos aislados con más frecuencia de los abscesos perianales son una mezcla de flora aerobia (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) y anaerobia (*Bacteroides* spp.,

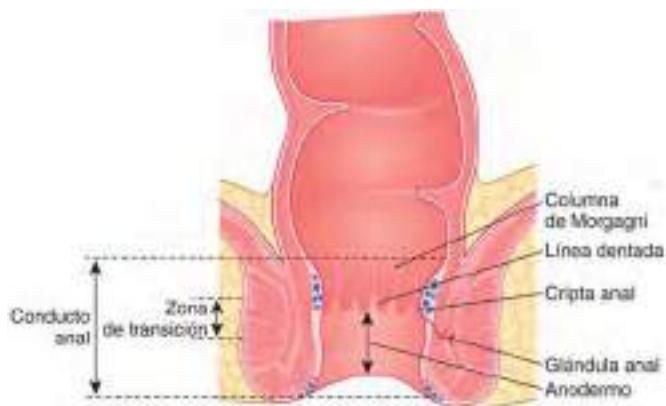


Fig. 371.5 Anatomía del conducto anal. (Adaptada de Brunicardi FC, Anderson DK, Billiar TR, et al: Schwartz's principles of surgery, ed 8, New York, 2004, McGraw-Hill.)

Clostridium, Veillonella). En el 10-15% hay un crecimiento puro de *E. coli*, *S. aureus* o *Bacteroides fragilis*. Existe un fuerte predominio masculino en los menores de 2 años de edad afectados. Este desequilibrio se corrige en los pacientes mayores, en los que la etiología cambia a las afecciones asociadas, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la leucemia o los estados de inmunodepresión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los pacientes de menor edad, los síntomas suelen ser leves y pueden consistir en febrícula, dolor rectal leve y un área de celulitis perianal. A menudo, el absceso drena de forma espontánea y se resuelve sin tratamiento. En los pacientes mayores con afecciones de base predisponentes, la evolución puede ser más grave. Una inmunodepresión puede enmascarar la fiebre y permitir una progresión rápida a un cuadro de toxemia y sepsis. Los abscesos en estos pacientes pueden ser más profundos en la fosa isquiorrectal, o incluso en el espacio suprarelevador, a diferencia de los pacientes menores, en quienes suelen estar adyacentes a la cripta afectada.

La progresión a una fistula en pacientes con abscesos perianales se produce hasta en el 85% de los casos y suele manifestarse con drenaje por la piel perineal o con múltiples recidivas. A semejanza de la formación de abscesos, las fistulas tienen un fuerte predominio masculino. La evaluación histológica de los trayectos fistulosos suele revelar un revestimiento epitelial de células planas poliestratificadas, asociado con una inflamación crónica. También podría revelar una etiología alternativa, como granulomas de la enfermedad de Crohn o incluso signos de tuberculosis.

TRATAMIENTO

Los lactantes sin enfermedad predisponente y afección autolimitada no suelen requerir ningún tratamiento, porque el trastorno suele ser autolimitado. Incluso en casos de fistulización, se aconseja un tratamiento conservador (observación), porque la fistula suele desaparecer espontáneamente. En un estudio, el 87% de las fistulas (en 97/112 niños) se cerraron después de un promedio de 5 meses de observación y de tratamiento conservador. Los antibióticos no son útiles en estos pacientes. En ocasiones, cuando el paciente está demasiado incómodo, el absceso puede drenarse con anestesia local. Las fistulas que requieren una intervención quirúrgica pueden tratarse mediante fistulotomía (destechamiento o apertura), fistulectomía (escisión del trácto, dejándolo abierto para que cicatrice de forma secundaria) o colocación de una sutura gruesa a través de la fistula, que sale por el ano y se ata sobre sí misma. En los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria ha sido de utilidad la administración de tacrolimus tópico.

Los niños mayores con enfermedades predisponentes también podrían evolucionar bien con una intervención mínima. Si las molestias son mínimas y no hay fiebre ni otros signos de enfermedad sistémica, la higiene local y los antibióticos son la mejor opción. El peligro de una intervención quirúrgica en un paciente inmunodeprimido es la creación de una herida aún mayor que no cicatrice. No cabe duda de que algunos pacientes con síntomas sistémicos graves requieren una intervención más agresiva junto con el tratamiento de la afección predisponente. Deben administrarse antibióticos de amplio espectro, con una escisión amplia y drenaje en caso de sepsis y celulitis progresiva.

Las fistulas en pacientes mayores se asocian sobre todo con la enfermedad de Crohn o con antecedentes de cirugía de *pull through* intestinal para tratar

la enfermedad de Hirschsprung o, en casos infrecuentes, una tuberculosis. Estas fistulas suelen ser refractarias al tratamiento y requieren las medidas terapéuticas de la afección predisponente.

Las complicaciones del tratamiento consisten en la recidiva y, en pocas ocasiones, incontinencia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

371.4 Hemorroides

Christina M. Shanti

La enfermedad hemoroidal afecta tanto a niños como a adolescentes y suele relacionarse con una dieta pobre en fibra y una hidratación escasa. En los niños más pequeños, la presencia de hemoroides también debería hacer sospechar una hipertensión portal. Un 33% de los pacientes con hemoroides requiere tratamiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación depende de la localización de las hemoroides. Las hemoroides externas se producen por debajo de la línea dentada (figs. 371.5 y 371.6) y se asocian a dolor y prurito intensos, debido a menudo a una trombosis aguda. Las hemoroides internas se localizan por encima de la línea dentada y se manifiestan sobre todo con hemorragia, prolapo e incarceración ocasional.

TRATAMIENTO

En la mayoría de los casos, un tratamiento conservador con modificación de la dieta, reducción de los esfuerzos de defecación y evitando pasar un período prolongado sentado en el inodoro, suele resolver esta afección. Las molestias pueden tratarse con analgésicos o antiinflamatorios tópicos, como pramoxina e hidrocortisona, y baños de asiento. La evolución natural de la enfermedad consiste en aumento del dolor con picos a las 48-72 horas, con una remisión gradual a medida que el trombo se organiza e involuciona en las siguientes 1-2 semanas. En los casos en los que el paciente con hemoroides externas presenta un dolor muy intenso poco después del inicio de los síntomas, puede estar indicada la trombectomía. Lo ideal es realizarla con una infiltración local de bupivacaína al 0,25% con epinefrina al 1:200.000, seguida de la incisión de la vena o del plicoma y la extracción del coágulo. Esto proporciona un alivio inmediato. La recidiva es infrecuente y el seguimiento posterior es innecesario.

Las hemoroides internas pueden volverse dolorosas cuando el prolapo provoca incarceración y necrosis. El dolor suele resolverse con la reducción de tejido hemoroidal. El tratamiento quirúrgico se reserva a los pacientes en quienes fracasa el tratamiento conservador. Las técnicas descritas consisten en la ligadura con banda elástica, la escisión abierta y el uso de una

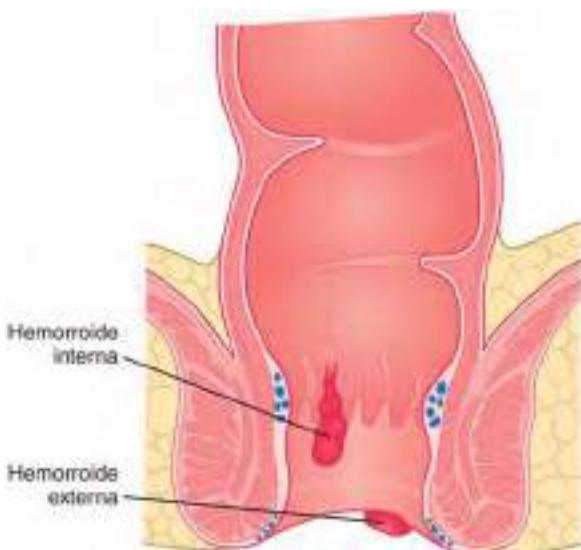


Fig. 371.6 Formación de las hemoroides.

grapadora transanal. Las complicaciones son infrecuentes (<5%) y consisten en recidiva, hemorragia, infección, ausencia de cicatrización de la herida y formación de fistulas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

371.5 Prolapo de la mucosa rectal

Christina M. Shanti

El prolapo de la mucosa rectal es la exteriorización de la mucosa rectal a través del ano. El infrecuente episodio en que están incluidas todas las capas de la pared rectal se denomina *procidencia* o *rectocele*. En la mayoría de las veces en las que el tejido rectal sobresale por el ano se debe a un prolapo y no a pólipos, hemoroides, invaginación u otro tejido.

La mayoría de los casos de prolapo son idiopáticos y suelen aparecer a los 1-5 años de edad. El prolapo suele presentarse cuando el niño comienza a incorporarse y luego se resuelve aproximadamente a los 3-5 años de edad, cuando el sacro ha adoptado una forma más adulta y la luz del ano se orienta hacia atrás. Por tanto, la totalidad del peso de las vísceras abdominales no empuja hacia abajo en el recto, ya que tiene un desarrollo más temprano.

Otros factores predisponentes son los parásitos intestinales (sobre todo en áreas endémicas), la malnutrición, la diarrea, la colitis ulcerosa, la tos ferina, el síndrome de Ehlers-Danlos, el meningocele (asociado generalmente con procidencia debido a la falta de soporte muscular perineal), la fibrosis quística y el estreñimiento crónico. Los pacientes tratados quirúrgicamente de ano imperforado pueden tener diversos grados de prolapo de la mucosa rectal, algo especialmente frecuente en pacientes con mal desarrollo de los esfínteres. El prolapo rectal también presenta una incidencia mayor en pacientes con problemas mentales y conductuales. Estos pacientes son particularmente difíciles de tratar y es más probable que no respondan al tratamiento médico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Habitualmente, el prolapo del recto ocurre durante la defecación, especialmente en el entrenamiento de la continencia. La reducción del prolapo puede ser espontánea o realizarse manualmente por el paciente o la familia. En los casos graves, la mucosa prolapsada se vuelve congestionada y edematosa, lo que dificulta su reducción. Por lo general este trastorno no es doloroso o produce una incomodidad leve. Si el recto está exteriorizado tras la defecación, puede traumatizarse por la ropa interior y producir hemorragia y humedad, con posible ulceración. El aspecto del prolapo varía desde el rojo brillante hasta el rojo oscuro y parece una colmena. Puede tener una longitud de hasta 10-12 cm. Véase el capítulo 372 para su diferenciación de un pólipos prolapsado.

TRATAMIENTO

La valoración inicial debe incluir las pruebas necesarias para descartar las alteraciones predisponentes, sobre todo la fibrosis quística y las lesiones de las raíces sacras. La reducción de la protrusión se ayuda con la presión mediante compresas tibias. Un método fácil de reducción consiste en cubrir el dedo con un trozo de papel higiénico, introducirlo en la luz de la masa y empujar suavemente hacia el interior del recto del paciente. Justo a continuación, se extrae el dedo. El papel higiénico se adhiere a la membrana mucosa, permitiendo la liberación del dedo; el papel se expulsa más tarde, cuando se ablanda.

El tratamiento conservador consiste en la reducción manual cuidadosa del prolapo tras la defecación, intentar no empujar excesivamente durante la defecación (sin que los pies del paciente se apoyen en el suelo), el uso de laxantes y blandidores de las heces para evitar el estreñimiento, prevenir las afecciones inflamatorias del recto y tratar la parasitosis intestinal si existe. Si todo esto falla, puede estar indicado el tratamiento quirúrgico. Las operaciones quirúrgicas existentes se asocian a una cierta morbilidad, por lo que debe probarse primero el tratamiento médico.

Las inyecciones esclerosantes se han asociado a complicaciones como vejiga neurógena. Nosotros hemos observado que la cauterización lineal es eficaz y tiene pocas complicaciones, salvo la recidiva. En el quirófano, el prolapo se recrea por tracción sobre la mucosa. Con un bisturí eléctrico, se hacen quemaduras lineales a través de casi todo el grosor de la mucosa. Se suelen poder hacer ocho quemaduras lineales en el exterior y cuatro en el interior de la mucosa prolapsada. En el periodo postoperatorio inmediato puede producirse aún el prolapo, pero en las siguientes semanas las áreas quemadas se contraen y mantienen la mucosa en el interior del conducto

anal. La resección en manguito de Delorme trata el prolapo de la mucosa por un abordaje transanal mediante la incisión, el prolapo y la amputación de la mucosa redundante. El defecto resultante de la mucosa se aproxima a continuación con una sutura reabsorbible.

En los pacientes con procidencia o prolapo de espesor completo, o con invaginación de la porción rectosigmoidea (debido por lo general a mielodisplasia u otras lesiones de las raíces sacras), existen opciones más invasivas. Las que con mayor frecuencia utilizan los cirujanos pediátricos en la actualidad son: una modificación del procedimiento de Thiersch que implica la colocación de una sutura subcutánea para intentar estrechar la abertura anal. Las complicaciones consisten en obstrucción, impactación fecal y formación de fistula. La rectopexia laparoscópica es eficaz y puede practicarse con carácter ambulatorio. La rectosigmoidectomía perineal de Altemeier es una resección transanal de espesor completo del intestino redundante con una anastomosis primaria al ano.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

371.6 Seno y absceso pilonidales

Christina M. Shanti

La etiología de la enfermedad pilonidal sigue sin esclarecerse. Se han propuesto tres hipótesis para explicar su origen. La primera afirma que traumatismos, como los que se producen en una sedestación prolongada, impactan el pelo en el interior del tejido subcutáneo, que sirve como nido para la infección. Otra sugiere que en algunos pacientes hay folículos pilosos en los tejidos subcutáneos, quizás debido a alguna anomalía embriológica, y que estos sirven como punto focal para la infección, especialmente con secreción de aceites del pelo. Una tercera hipótesis es que el movimiento de las nalgas altera un pliegue de la línea media especialmente profundo y sitúa bacterias y pelo debajo de la piel. Esta teoría surge de la mejora aparente de los resultados a corto y largo plazo de operaciones que cierran la herida fuera de la línea media, obliterando la fisura congénita profunda.

La enfermedad pilonidal suele presentarse en la adolescencia o en adultos jóvenes con una cantidad significativa de vello en la línea media sacra y coccígea. Puede presentarse en forma de absceso agudo, con hinchaçon eritematosa dolorosa, caliente y fluctuante. También puede presentarse en forma de uno o más tractos sinusales. Esta enfermedad no se resuelve con tratamiento no quirúrgico. Un absceso agudo debe drenarse y mantenerse abierto con un taponamiento bajo anestesia apropiada. Se prescriben antibióticos orales de amplio espectro que cubran las cepas habituales (*S. aureus* y *Bacteroides* spp.), y la familia del paciente retira el taponamiento a lo largo de 1 semana. Cuando el taponamiento se ha eliminado del todo, se puede mantener limpia la zona con un baño o ducha. La herida suele cicatrizar completamente en 6 semanas. Una vez cicatrizada, se debe programar una escisión electiva para evitar recidivas. En algunos artículos solamente se aconseja esto cuando la enfermedad recidiva. Por lo general, los pacientes que presentan tractos sinusales pueden tratarse con una única escisión programada.

La mayoría de los cirujanos identifican cuidadosamente la extensión de cada trago sinusal y escinden toda la piel y el tejido subcutáneo afectado hasta la fascia que cubre el sacro y el cóccix. Algunos cierran la herida en la línea media; otros la dejan abierta y la taponan para que cicatrice por segunda intención. Este método se ha modificado mediante la aplicación de apóstositos asistidos por vacío (esponja VAC). Este sistema aplica aspiración continua a un apósito poroso, que suele cambiarse cada 3 días, lo cual puede hacerse en casa con la ayuda de una enfermera. Algunos marsupializan la herida suturando los bordes de la piel hasta la fascia que cubre el sacro y el cóccix. Parece que hay mejores resultados con la escisión y cierre en un modo en que la sutura no esté en la línea media. Actualmente parece haber cierto entusiasmo con métodos menos radicales como el de Bascom, en el cual se tratan los trayectos sinusales simples con pequeños procedimientos locales y limitando la escisión solamente a los tejidos desvitalizados, manteniendo la incisión fuera de la línea media. La recidiva y los problemas de cicatrización de la herida son relativamente frecuentes, con cifras del 9-27%. La variedad de tratamientos y procedimientos existentes indican que todos ellos se asocian a complicaciones notables y a retrasos en la recuperación de una actividad normal. Aun así, es raro que los problemas persistan más de 1-2 años. Los casos recalcitrantes se tratan con un colgajo glúteo grande y de grosor completo, o con injerto cutáneo.

En niños sanos se ve con relativa frecuencia un hoyuelo localizado en pliegue interglúteo de la línea media, a la altura del cóccix. No hay evidencia indicativa de que este pequeño seno produzca ningún problema al paciente. Un seno dérmico abierto es una situación benigna y asintomática que no requiere una intervención quirúrgica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 372

Tumores del tubo digestivo

Danielle Wendel y Karen F. Murray

La mayoría de los tumores del tubo digestivo son polipoides. También suelen ser tumores sindrómicos y neoplasias con una identificación genética conocida (v. tabla 372.1). Suelen manifestarse como una rectorragia indolora, pero cuando son grandes pueden causar obstrucción o actuar como puntos de origen de una invaginación. La mayoría de los tumores intestinales pueden englobarse en dos grupos: tumores hamartomatosos o adenomatosos.

TUMORES HAMARTOMATOSOS

Los hamartomas son tumores benignos compuestos de tejidos que suelen encontrarse en un órgano, pero que no tienen una organización normal. Los pólipos juveniles, de retención o inflamatorios son pólipos hamartomatosos, que constituyen los tumores intestinales más frecuentes de la infancia. Se presentan en el 1-2% de los niños. Los pacientes suelen debutar en la 1.^a década, sobre todo a los 2-5 años, y de forma excepcional por debajo del año de edad. Los pólipos pueden localizarse en cualquier punto del tubo gastrointestinal (GI), sobre todo en el colon rectosigmoideo; suelen ser solitarios pero pueden ser múltiples.

Desde el punto de vista histológico, los pólipos juveniles están compuestos por colecciones hamartomatosas de elementos glandulares y estromales llenos de moco, con un infiltrado inflamatorio, cubiertos por una fina capa de epitelio. Estos pólipos suelen ser voluminosos, vasculares y propensos a sangrar a medida que su crecimiento supera su irrigación sanguínea, lo que causa ulceración de la mucosa o autoamputación, con hemorragia procedente de una arteria central residual.

Los pacientes suelen presentar una rectorragia indolora tras la defecación. La hemorragia suele ser escasa e intermitente; en pocas ocasiones, los datos de presentación pueden incluir una anemia ferropénica y/o hipoalbuminemia. Puede producirse una hemorragia profusa, pero suele ser autolimitada, que requiere medidas de soporte hasta que cede de forma espontánea tras la autoamputación. En ocasiones, se precisa una polipectomía endoscópica para controlar la hemorragia. El dolor abdominal o los retortijones son infrecuentes, a menos que se asocien con invaginación. Los pacientes pueden presentar prolapo, con una masa pediculada edematoso y oscura que sobresale por el recto. El prolapo se asocia a un exudado mucoso y la presencia de purito.

Los pacientes que presentan rectorragia requieren un estudio exhaustivo; el diagnóstico diferencial engloba la fisura anal, otros síndromes de poliposis intestinal, el divertículo de Meckel, la enfermedad intestinal inflamatoria, infecciones intestinales, la púrpura de Henoch-Schönlein o coagulopatías.

El diagnóstico y el tratamiento se realizan mejor por endoscopia. Los pólipos se pueden visualizar mediante ecografía o con pruebas de imagen tomográficas, pero esto no ofrece ventajas terapéuticas. La colonoscopia permite realizar una biopsia, polipectomía con asa de diatermia y visualización de lesiones sincrónicas; hasta el 50% de los niños tiene al menos un pólipos adicional y alrededor del 20% pueden tener más de 5 pólipos. Los pólipos resecados deben remitirse para su estudio histológico a fin de lograr un diagnóstico definitivo.

Síndrome de poliposis juvenil

Los pacientes con síndrome de poliposis juvenil (SPJuv) presentan múltiples pólipos juveniles, como mínimo 5, pero por lo general entre 50 y 200. Los

Tabla 372.1 Características generales de los síndromes hereditarios de cáncer colorrectal

SÍNDROME	DISTRIBUCIÓN DE LOS PÓLIPOS	EDAD DE INICIO (RANGO)	RIESGO DE CÁNCER DE COLON	LESIÓN GENÉTICA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	LESIONES ASOCIADAS
PÓLIPOS HAMARTOMATOSOS						
Poliposis juvenil	Intestinos grueso y delgado, pólipos gástricos	1. ^a década	~10-50%	<i>PTEN</i> , <i>SMAD4</i> , <i>BMPR1</i> Autosómico dominante	Possible rectorrágia, dolor abdominal, invaginación	Anomalías congénitas en el 20% de los casos del tipo no familiar Malformaciones arteriovenosas
Síndrome de Peutz-Jeghers	Intestinos grueso y delgado	1. ^a década	Aumentado	<i>LKB1/STK11</i> Autosómico dominante	Possible rectorrágia, dolor abdominal, invaginación	Manchas pigmentadas melánicas orocutáneas
Síndrome de Cowden	Colon	2. ^a década	No aumentado	Gen <i>PTEN</i>	Macrocefalia, cánceres de mama/tiroides/endometrio, retraso del desarrollo	
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	Colon	2. ^a década	No aumentado	Gen <i>PTEN</i>	Macrocefalia, cánceres de pene moteado, tiroides/mama, hemangiomas, lipomas	
PÓLIPOS ADENOMATOSOS						
Poliposis adenomatosa familiar (PAF)	Intestino grueso, a menudo >100	16 años (8-34 años)	100%	5q (gen <i>APC</i>), autosómico dominante	Rectorrágia, dolor abdominal, obstrucción intestinal	Desmoides, HCEPR, pólipos GI altos, osteoma, hepatoblastoma, cáncer de tiroides
Poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA)	Colon (en menor número)	>18 años	Aumentado	Gen <i>APC</i>	Mismas que la PAF	Menos lesiones asociadas
Poliposis asociada al MYH	Colon	>20 años	Riesgo alto	MYH Autosómico recesivo	Mismas que la PAF	Puede confundirse con PAF esporádica o PAFA; menos manifestaciones extraintestinales
Síndrome de Gardner	Intestinos grueso y delgado	16 años (8-34 años)	100%	5q (gen <i>APC</i>)	Rectorrágia, dolor abdominal, obstrucción intestinal	Desmoides, osteomas múltiples, fibromas, quistes epidermoides
Cáncer de colon no poliposo hereditario (síndrome de Lynch)	Intestino grueso	40 años	30%	Genes de reparación de incongruencia de ADN Autosómico dominante	Rectorrágia, dolor abdominal, obstrucción intestinal	Otros tumores (p. ej., ovario, uréter, páncreas, estómago)

APC, poliposis adenomatosa del colon; GI, gastrointestinal; HCEPR, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina; PTEN, fosfatasa y homólogo de tensina.

pólipos pueden limitarse al colon o distribuirse por todo el tracto gastrointestinal. Suelen haber antecedentes familiares (20-50%) con un patrón autosómico dominante de penetrancia variable. Se han identificado alteraciones de las vías del factor de crecimiento transformante β ($TGF-\beta$) en algunos pacientes y familias con este síndrome. Alrededor del 50-60% de los pacientes con este síndrome tiene mutaciones de los genes *SMAD4* o *BMPR1A*. Se dispone de pruebas genéticas para ambas de estas mutaciones. El diagnóstico clínico del SPJuv se establece por la presencia de uno de los siguientes: un total de 5 o más pólipos juveniles en el colon a lo largo de la vida, pólipos juveniles extracolónicos, o cualquier número de pólipos juveniles en un paciente con antecedentes familiares de SPJuv.

Desde el punto de vista histológico, estos pólipos son idénticos a los pólipos juveniles solitarios; sin embargo, el riesgo de cáncer digestivo es muy superior (10-50%). La mayoría de las neoplasias malignas son colorectales, aunque se han descrito tumores gástricos, digestivos altos y pancreáticos. El riesgo de neoplasia maligna es mayor en pacientes con una mayor carga de pólipos y antecedentes familiares. Por tanto, estos pacientes deberían someterse a una esofagogastroduodenoscopia, colonoscopia y tránsitos con contraste digestivos altos rutinarios. Se debería realizar una polipectomía o biopsia de los pólipos seriada si es posible. Si se observa displasia o degeneración maligna, está indicada una colectomía total.

La poliposis juvenil del lactante se caracteriza por la formación precoz de pólipos (<2 años de edad) y puede asociarse a una enteropatía perdedora

de proteínas, hipoproteinemia, anemia, fallo de medro e invaginación. Puede requerirse una intervención endoscópica o quirúrgica precoz.

Síndrome de Peutz-Jeghers

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJeg) es un trastorno autosómico recesivo infrecuente (alrededor de 1:120.000) que se caracteriza por pigmentación mucocutánea y poliposis hamartomatosa digestiva extensa. Las lesiones pigmentadas maculares pueden ser pardo oscuras o azul oscuras y se observan sobre todo en los labios y la mucosa oral, aunque también pueden aparecer en las manos, los pies o el perineo. Las lesiones pueden atenuarse en la pubertad o la edad adulta.

Los pólipos aparecen sobre todo en el intestino delgado (en orden de prevalencia, yeyuno, ileon, duodeno), pero también pueden localizarse en el colon o el estómago. Desde el punto de vista histológico, se definen por un epitelio normal que rodea fascículos de músculo liso dispuestos en un patrón ramificado o frondoso. Los síntomas debidos a los pólipos GI en el SPJeg son similares a los de otros síndromes de poliposis, con hemorragia y retortijones abdominales debido a la obstrucción o a invaginación recidivante. Los pacientes pueden requerir laparotomías repetidas y resecciones intestinales.

El diagnóstico de SPJeg se realiza por la clínica en pacientes con pólipos hamartomatosos demostrados por histología si se cumplen dos de las siguientes tres condiciones: antecedentes familiares positivos con patrón de herencia autosómica dominante, hiperpigmentación mucocutánea y polipo-

sis del intestino delgado. Las pruebas genéticas pueden mostrar mutaciones del gen *LKB1/STK11* (19p13.3), que codifica una serina-treonina cinasa con funciones de gen supresor tumoral. Hasta el 94% de los pacientes con características clínicas de SPJeg tiene una mutación en este locus. Solo el 50% de los pacientes son SPJeg tienen un familiar afectado, lo que sugiere una tasa elevada de mutaciones espontáneas.

Los pacientes con SPJeg tienen un mayor riesgo de cánceres GI y extraintestinales. El riesgo de desarrollar cáncer de por vida oscila en un rango del 47-93%. Los tumores colorrectales, de mama y del aparato reproductor son los más habituales. La vigilancia GI debe comenzar en la infancia (hacia los 8 años de edad o cuando aparezcan síntomas) con endoscopia alta y baja. El intestino delgado puede evaluarse con pruebas radiológicas, mediante enterorresonancia magnética, endoscópicamente mediante enteroscopia con balón o de pulsión, o por endoscopia con videocápsula. Los pólipos >1,5 cm deberían extirparse, aunque la resección no disminuye el riesgo de cáncer y se realiza sobre todo para evitar las complicaciones. Debería realizarse un cribado para la detección de cánceres de mama, ginecológicos y testiculares de forma rutinaria a partir de los 18 años.

Síndrome de tumor hamartomatoso relacionado con el gen de fosfatasa y homólogo de tensina

Las mutaciones del gen supresor proteintirosina fosfatasa y homólogo de tensina (*PTEN*) se asocian con varios síndromes autosómicos dominantes infrecuentes, como el de Cowden y el de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. Estos pacientes presentan hamartomas múltiples en la piel (99%), el cerebro, la mama, la tiroides, el endometrio y el tubo GI (60%). Otras manifestaciones extraintestinales son la macrocefalia, el retraso del desarrollo, los lipomas y la pigmentación genital. Los pacientes tienen mayor riesgo de cánceres de mama y de tiroides. El riesgo de cáncer GI no parece estar elevado.

TUMORES ADENOMATOSOS

Síndromes de poliposis asociados a la poliposis adenomatosa del colon

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es el síndrome más frecuente de poliposis genética (incidencia, 1:5.000-1:17.000 personas) y se caracteriza por la presencia de muchos pólipos adenomatosos en todo el colon, así como por manifestaciones extraintestinales. La PAF y los síndromes relacionados (PAF atenuada, síndromes de Gardner y Turcot) se relacionan con mutaciones del gen de la poliposis adenomatosa del colon (*APC*), un supresor tumoral localizado en 5q21. El gen *APC* regula la degradación de la β-catenina, una proteína que interviene en la regulación del citoesqueleto, la organización de la arquitectura tisular, la migración y adherencia celulares y muchas otras funciones. La acumulación intracelular de β-catenina puede ser responsable de la proliferación de las células epiteliales del colon y de la formación de adenomas. Se han descrito más de 400 mutaciones del gen *APC*, y hasta el 30% de los pacientes no tiene antecedentes familiares (mutaciones espontáneas).

Los pólipos suelen aparecer al final de la primera década de la vida o en la adolescencia (promedio de edad, 16 años). En el momento del diagnóstico, se observan ≥5 pólipos adenomatosos en el colon y el recto. En la edad adulta joven, el número suele aumentar a varios cientos (en ocasiones miles). Los pólipos adenomatosos (o adenomas) son lesiones precancerosas situadas en el seno del epitelio del intestino y presentan varios grados de displasia. Sin una intervención, el riesgo de desarrollar cáncer de colon es del 100% hacia la 5.^a década de la vida (el promedio de edad en el momento del diagnóstico de cáncer es de 40 años). Pueden desarrollarse otros adenomas GI, sobre todo en el estómago y el duodeno (50-90%). El riesgo de carcinoma periampular o duodenal está significativamente elevado (riesgo durante toda la vida del 4-12%). La incidencia de neoplasias malignas extraintestinales es mayor en la PAF, como hepatoblastoma en pacientes jóvenes (1,6% antes de los 5 años de edad) y cáncer folicular o papilar de tiroides en adolescentes.

Las *manifestaciones extraintestinales* de PAF pueden estar presentes desde el nacimiento o desarrollarse al final de la infancia. Las lesiones pueden ser una hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, tumores desmoides, quistes epidermoides, osteomas, fibromas y lipomas. Muchos de estos tumores benignos de partes blandas aparecen antes del desarrollo de los pólipos intestinales. La expresión de los hallazgos extraintestinales puede depender de la localización de la mutación en el gen *APC*.

Otros síndromes asociados con mutaciones del gen *APC* son el síndrome de Gardner, que suele caracterizarse por múltiples pólipos colorrectales, tumores desmoides y neoplasias de partes blandas, como fibromas, osteomas (por lo general, mandibulares), quistes epidermoides y lipomas. El síndrome de Gardner se consideró en el pasado una entidad clínica específica, pero comparte muchas características con la PAF. Hasta el 20%

de los pacientes con PAF presentan las manifestaciones extraintestinales clásicas que se asociaron en su momento con el síndrome de Gardner. Algunos (aunque no todos) los casos de *síndrome de Turcot* también se relacionan con el gen *APC*. Estos pacientes presentan poliposis colorrectal y tumores primarios encefálicos (meduloblastoma). La PAF atenuada se caracteriza por un riesgo muy aumentado de cáncer colorrectal, pero con menos pólipos que la PAF clásica (media, 30 pólipos). El promedio de edad cuando se diagnostica el cáncer en esta forma de PAF es de 50-55 años. Los tumores GI altos y las manifestaciones pueden estar presentes, pero son menos habituales.

La presentación clínica de la PAF es variable. Los pólipos suelen ser sésiles, de tamaño variable y asintomáticos al principio. Si aparecen síntomas, pueden consistir en rectorragia (posiblemente con anemia secundaria), retortijones y diarrea. La existencia de síntomas en el momento de la presentación no se correlaciona con los cambios malignos. El diagnóstico debería sospecharse a partir de los antecedentes familiares y la realización posterior de una colonoscopia lo confirma. El estudio histológico de los pólipos biopsiados muestra una arquitectura adenomatosa (a diferencia de los pólipos inflamatorios o adenomatosos que se observan en otros síndromes de poliposis), con grados variables de displasia. Se dispone de pruebas genéticas de las mutaciones del gen *APC*, y los pacientes índice deberían someterse a ellas. Si se identifica una mutación, se debería efectuar un cribado en los familiares afectados y habría que ofrecer un consejo genético adecuado. Si el paciente índice no muestra una mutación definida, los familiares se pueden someter a pruebas genéticas, que podrían identificar mutaciones de novo del gen *APC*. Los niños en quienes se identifiquen estas mutaciones deben someterse a una monitorización cuidadosa, con colonoscopia cada 1-2 años. Cuando se identifican pólipos, debería realizarse una colonoscopia anual. Los pacientes también deberían someterse a una endoscopia alta después de que aparezcan pólipos colónicos para monitorizar la aparición de lesiones gástricas y, sobre todo, duodenales.

El tratamiento de la PAF requiere una proctocolectomía profiláctica para evitar un cáncer. Los procedimientos de *pull-through* ileoanales restauran la continuidad intestinal, con un resultado funcional aceptable. La resección debería llevarse a cabo una vez que la poliposis sea extensa (>20-30) o alrededor de los 15 años. Los antiinflamatorios no esteroideos, como el sulindaco, y los inhibidores de la ciclooxygenasa-2, como el celecoxib, podrían inhibir la progresión de los pólipos. Sin embargo, no se han establecido directrices y su eficacia a la hora de prevenir la malignización de los pólipos existentes se desconoce.

Carcinoma

Los carcinomas primarios del intestino delgado o del colon son excepcionales en los niños. El desarrollo de un adenocarcinoma en la adolescencia o la edad adulta precoz suele asociarse con una predisposición genética o un síndrome como la poliposis adenomatosa familiar (PAF), el carcinoma de colon no poliposo hereditario, el SPJeg, la exposición a la radiación o los trastornos intestinales inflamatorios como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa.

El carcinoma colorrectal, aunque es infrecuente (incidencia publicada de 1 caso por 1.000.000 de personas menores de 19 años), es el carcinoma GI primario más común en la infancia. Muchos casos son espontáneos (es decir, no se asocian con una predisposición genética ni un síndrome). Desde el punto de vista histológico, los tumores tienden a ser poco diferenciados y con una anatomía patológica agresiva. Los pacientes pueden estar asintomáticos, o presentar signos y síntomas inespecíficos, como dolor abdominal, estreñimiento y vómitos. El retraso diagnóstico es frecuente. Muchos pacientes debutan con una enfermedad de estadio avanzado, con metástasis micro- o macroscópicas en el momento del diagnóstico. La resección quirúrgica es la modalidad terapéutica principal, aunque en los casos de presentación diferida y en la enfermedad de estadio avanzado, la resección completa puede ser imposible. La quimioterapia y la radioterapia tienen un papel limitado en los pacientes con enfermedad metastásica.

OTROS TUMORES GASTROINTESTINALES

Linfoma

El linfoma es la neoplasia maligna GI más frecuente de la población pediátrica. Alrededor del 30% de los niños con linfoma no Hodgkin (LNH) tienen tumores abdominales. Los pacientes con inmunodepresión tienen una mayor incidencia de linfoma. Los trastornos predisponentes son el VIH/SIDA, la agammaglobulinemia, la enfermedad celíaca crónica y el trasplante de médula ósea o de órgano sólido. El linfoma puede aparecer en cualquier lugar del tubo GI, pero es más frecuente en la región ileocecal y en la porción distal del intestino delgado. Los síntomas de presentación consisten en dolor abdominal de tipo cólico, vómitos, obstrucción o masa

palpable. El linfoma debería sospecharse en pacientes mayores de 3 años que presenten invaginación. El tratamiento consiste en una combinación de resección quirúrgica y quimioterapia, dependiendo de la magnitud de la carga tumoral.

Hiperplasia nodular linfoide

Los folículos linfoides de la lámina propia y la submucosa del intestino suelen agregarse en las placas de Peyer, sobre todo en el ileón distal. Estos folículos pueden volverse hiperplásicos, formando nódulos que sobresalen a la luz intestinal durante las épocas de proliferación linfoide durante el desarrollo, como la primera infancia y la adolescencia. Algunas etiologías sugeridas son infecciosas (por lo general *Giardia*), alérgicas o inmunológicas. La hiperplasia nodular linfoide (HNL) se ha descrito en lactantes con enterocolitis secundaria a sensibilidad a las proteínas dietéticas. Este fenómeno también se ha descrito en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad de Castleman. Los pacientes pueden estar asintomáticos o, sobre todo en casos de inmunodeficiencia, pueden presentar dolor abdominal, rectorragia, diarrea o invaginación. La HNL suele resolverse de forma espontánea. No es probable que el uso de antiinflamatorios o de dietas de eliminación modifique la evolución clínica, aunque en los casos de dolor intenso o hemorragia, los corticoides pueden ser eficaces.

Tumor carcinoide

Los carcinoides son tumores neuroendocrinos de las células enterochromafines que pueden aparecer en todo el tubo GI, pero en los niños suelen observarse en el apéndice. Su diagnóstico suele ser accidental durante una apendicectomía. La resección completa de los tumores pequeños (<1 cm) con márgenes quirúrgicos libres es curativa. Los tumores apendiculares >2 cm obligan a realizar una resección quirúrgica adicional, por lo general una hemicolectomía derecha. Los tumores carcinoideos extraapendiculares (intestino delgado, recto, estómago) son más propensos a metastatizar. Un tumor carcinoide metastásico intrahepático puede causar un síndrome carcinoide. El tumor sintetiza serotonina, 5-hidroxíトリptófan (5-HTP) o histamina y las concentraciones elevadas de estas sustancias provocan retortijones, diarrea, trastornos vasomotores (rubefacción), broncoconstricción e insuficiencia cardiaca derecha. El diagnóstico se confirma por la elevación del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) urinario. El alivio sintomático de los síntomas carcinoides puede lograrse con la administración de los análogos de la somatostatina (octreotida).

Leiomoma

Los leiomomas son tumores benignos infrecuentes que pueden aparecer en cualquier lugar del tubo GI, aunque son más habituales en el estómago, el yeyuno o el ileón distal. La edad de presentación es variable, desde el período neonatal hasta la adolescencia. Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar una masa abdominal, obstrucción, invaginación, vólvulo o dolor y hemorragia por necrosis central del tumor. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección. Desde el punto de vista anatopatológico, estos tumores pueden ser difíciles de distinguir de los leiomiosarcomas malignos. Los tumores de músculo liso aparecen con una incidencia mayor en niños con VIH o en los que requieren inmunosupresión después de un trasplante.

Tumores de las células estromales gástrico-intestinales

Los tumores de las células estromales gástrico-intestinales (GIST, *gastrointestinal stromal cell tumors*) son tumores mesenquimatosos intestinales que probablemente deriven de las células intersticiales de Cajal o de sus precursores. Desde el punto de vista histológico, puede que se diagnostiquen como tumores originados del músculo liso o de las células neurales. La Organización Mundial de la Salud reconoció los GIST en 1990 como una neoplasia específica. Por lo general, los GIST aparecen en adultos, después de la 3.^a década de vida. También se han descrito casos pediátricos, por lo general en adolescentes, con un predominio femenino. En la población pediátrica, los tumores se observan con más frecuencia en el estómago, aunque pueden aparecer en cualquier localización del tubo GI o incluso en el mesenterio o el epíplón. Muchos pacientes (~45%) presentan una enfermedad metastásica sobre todo a los ganglios linfáticos, aunque también se producen metástasis al peritoneo o al hígado. Los pacientes pueden estar asintomáticos durante años o décadas, o pueden presentar una masa abdominal, hemorragia digestiva baja u obstrucción. El tratamiento consiste en una resección quirúrgica de la enfermedad local. Las tasas de recurrencia son altas y se recomienda una vigilancia postoperatoria precoz. Los GIST que aparecen en adultos suelen asociarse a una mutación del oncogén KIT. Esta mutación se observa

con menos frecuencia en los GIST pediátricos (aproximadamente el 15%). El tratamiento adyuvante de las lesiones KIT⁺ consiste en imatinib o sunitinib, inhibidores de la tirosincinasa disponible en forma de tratamiento oral. Los pacientes con enfermedad persistente o metástasis podrían beneficiarse del tratamiento.

Tumores vasculares

Las malformaciones vasculares y los hemangiomas son infrecuentes en los niños. La presentación habitual es una rectorragia indolora, que puede ser crónica o aguda, con una hemorragia masiva o incluso mortal. No suele haber síntomas asociados, aunque se han descrito casos de invaginación. En la mitad de los pacientes coexisten hemangiomas cutáneos o telangiectasias. Estas lesiones pueden asociarse a un síndrome de nevo azul en tetina de goma o a una telangiectasia hemorrágica hereditaria y a otros síndromes. Alrededor de la mitad de estas lesiones se sitúan en el colon y pueden identificarse en la colonoscopia. Durante los episodios de hemorragia aguda, la hemorragia puede localizarse mediante gammagrafías con eritrocitos marcados, angiografía mesentérica o endoscopia. La hemorragia colónica puede controlarse mediante endoscopia. La intervención quirúrgica solo se requiere de forma ocasional para lesiones aisladas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 373

Hernias inguinales

John J. Aiken

Las hernias inguinales son una de las afecciones más habituales que se observan en la práctica pediátrica, con una incidencia global del 0,8-4,5% en recién nacidos a término y en niños. Esta cifra asciende a casi el 30% en neonatos prematuros y de peso bajo al nacer (<1 kg). La reparación de la hernia inguinal congénita es el procedimiento quirúrgico que se realiza con más frecuencia en cirugía pediátrica. La frecuencia de esta afección, junto con su morbilidad potencial de lesión isquémica del intestino, el testículo o el ovario, hace que el diagnóstico y el tratamiento apropiados sean un aspecto esencial de la labor cotidiana de los pediatras y los cirujanos pediátricos. La mayoría de las hernias inguinales en los lactantes y niños corresponde a hernias **indirectas congénitas** (99%) como consecuencia de un proceso vaginal (PV) permeable, una evaginación del peritoneo en el área inguinal importante en el descenso testicular. En raras ocasiones, existe algún defecto/deficiencia en la musculatura de la pared abdominal en las hernias inguinales indirectas. Las hernias inguinales son más frecuentes en varones que en mujeres (proporción 8:1), pero las mujeres tienen una incidencia mayor de hernias inguinales bilaterales (~25%) respecto a los varones (~12%). En los niños se observan otros dos tipos de hernia inguinal de forma infrecuente: **directas** o adquiridas (0,5-1%) y **femorales** (<0,5%). Las hernias femorales son mucho más frecuentes en mujeres (proporción 2:1). Alrededor de la mitad de las hernias inguinales se manifiestan clínicamente en el primer año de vida, la mayoría en los primeros 6 meses. La incidencia de incarceración en las hernias no tratadas es del 6-18% en todas las edades. El riesgo de incarceración es máximo en la lactancia. Algunas publicaciones han descrito tasas de incarceración del 30-40% en el primer año de vida, lo que requiere una identificación y reparación quirúrgica rápidas para minimizar la morbilidad y las complicaciones relacionadas con la incarceración y la estrangulación. La reparación laparoscópica de la hernia (RLH) ha surgido cada vez más en muchos centros como una alternativa eficaz a la reparación abierta de la hernia (RAH) tradicional.

EMBRILOGÍA Y PATOGENIA

Las hernias inguinales indirectas en los lactantes y niños son congénitas y se deben a una interrupción del desarrollo embrionario, el fracaso de la obliteración del PV, y no a una debilidad de la musculatura de la pared abdominal. La anatomía pertinente del desarrollo de la hernia inguinal indirecta congénita se relaciona con el desarrollo de las gónadas y con el descenso del testículo, a través del conducto inguinal, hacia el interior del escroto al final de la gestación. Los testículos descienden desde la cresta

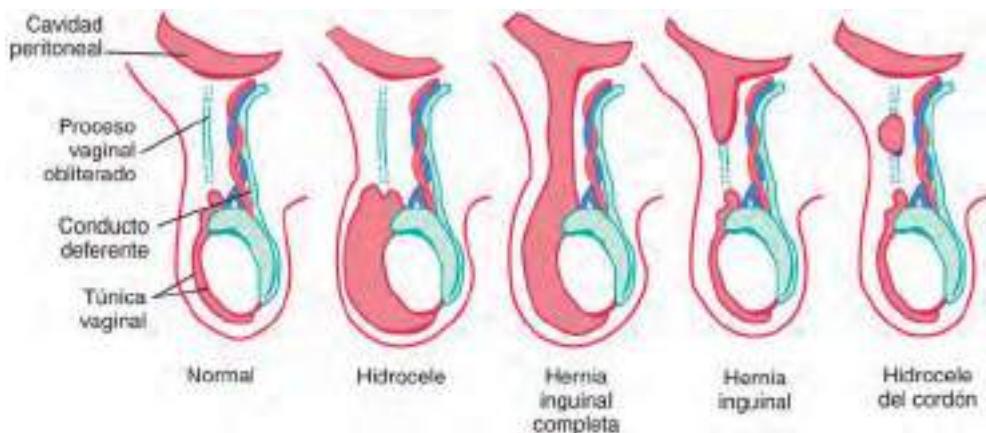


Fig. 373.1 Hernia e hidroceles. (Modificada de Scherer LR III, Grosfeld JL: Inguinal and umbilical anomalies, Pediatr Clin North Am 40:1121–1131, 1993.)

urogenital, en el retroperitoneo, al área del anillo interno hacia la semana 28 de gestación. El descenso final del testículo al escroto se produce en una etapa avanzada de la gestación, entre las semanas 28 y 36, guiado por el PV y el gubernaculum. El PV es una evaginación del peritoneo en la región inguinal, se halla presente en el feto en desarrollo en la semana 12 de gestación y se desarrolla lateral a los vasos epigástricos inferiores y desciende en sentido anterior junto con el cordón espermático en el interior de la fascia cremástérica a través del anillo inguinal interno. El testículo acompaña al PV en su salida del abdomen y descenso hacia el escroto. El gubernaculum testis, formado a partir del mesonefros (riñón en desarrollo) se fija al polo inferior de los testículos y los dirige a través del anillo inguinal interno y del conducto inguinal hasta el escroto. El testículo pasa a través del conducto inguinal en unos pocos días, pero tarda unas 4 semanas en migrar desde el anillo externo hasta su posición final en el escroto. Las estructuras similares a un cordón del gubernaculum en ocasiones pasan a localizaciones ectópicas (periné o región perineal), lo que da lugar a testículos ectópicos.

En las últimas semanas de gestación, o poco después del parto, las capas del PV suelen fusionarse entre sí y obliteran la comunicación desde la cavidad peritoneal a través del conducto inguinal hasta el testículo. El PV también se oblitera a nivel distal justo por encima de los testículos y la porción de PV que rodea a la gónada se convierte en la túnica vaginal. En las mujeres, el PV se oblitera antes, alrededor de los 7 meses de gestación, lo que explica por qué ellas tienen una incidencia mucho menor de hernia inguinal. El cierre adecuado del PV *sella* eficazmente la abertura entre la cavidad abdominal y la región inguinal, lo que deja confinadas las vísceras abdominales en la cavidad abdominal. La ausencia del cierre del PV permite que líquido o vísceras escapen de la cavidad abdominal al conducto inguinal extraabdominal y explica diversas anomalías inguinoescrotales observadas a menudo en la lactancia y la infancia. La involución del PV izquierdo precede a la del derecho, lo que concuerda con la mayor incidencia de hernias inguinales indirectas derechas (60%).

Los ovarios también descienden a la pelvis desde la cresta urogenital, pero no salen de la cavidad abdominal. La porción craneal del gubernaculum en las mujeres se diferencia en el ligamento ovárico, y la cara inferior se convierte en el ligamento redondo, que pasa a través del anillo interno y termina en los labios mayores. El PV en las mujeres también se denomina conducto de Nuck.

Las hormonas androgénicas producidas por el testículo fetal, unos receptores adecuados en el órgano diana y factores mecánicos tales como un aumento de la presión intraabdominal, se combinan para regular el descenso completo del testículo. Los testículos y las estructuras del cordón espermático (vasos espermáticos y conducto deferente) se localizan en el retroperitoneo, pero se ven afectados por aumentos de la presión intraabdominal como consecuencia de su inserción íntima al PV en descenso. El nervio genitofemoral tiene también un papel destacado: inerva el músculo cremáster, que se desarrolla en el interior del gubernaculum, y una división experimental o la lesión de ambos nervios en el feto evita el descenso testicular. También se ha propuesto que la ausencia de la regresión del músculo liso (presente para proporcionar la fuerza para el descenso testicular) interviene en el desarrollo de hernias inguinales indirectas. Varios estudios han investigado los genes implicados en el control del descenso testicular para evaluar su papel en el

cierre del PV permeable, por ejemplo el factor de crecimiento hepatocitario y el péptido del gen relacionado con la calcitonina. A diferencia de las hernias del adulto, no parece haber ninguna deficiencia de la síntesis de colágeno asociada con las hernias inguinales infantiles (fig. 373.1).

Una **hernia inguinal directa** se produce por una debilidad de la musculatura de la pared abdominal en la región inguinal, en particular del músculo transverso del abdomen, que constituye el suelo del conducto inguinal. Una hernia inguinal directa se origina **medial** a los vasos epigástricos inferiores profundos y se sitúa por fuera de la fascia cremástérica; el saco herniario proyecta directamente a través de la pared posterior del conducto inguinal y no a través del anillo externo. La **hernia femoral** se origina medial a la vena femoral y desciende inferior al ligamento inguinal a lo largo del conducto femoral.

Incidencia

La incidencia de las hernias inguinales directas en recién nacidos a término se estima en el 3,5–5,0%. La incidencia de hernia en recién nacidos prematuros y de peso bajo al nacer es considerablemente mayor, del 9–11%, y se acerca al 30% en neonatos de peso muy bajo al nacer (<1.000 g) y prematuros (<28 semanas de gestación). La hernia inguinal es mucho más frecuente en varones que en mujeres, con una proporción varones/mujeres de alrededor de 8:1. Alrededor del 60% de las hernias inguinales se localizan en el lado derecho, el 30% se localizan a la izquierda y el 10% son bilaterales. La incidencia de hernias bilaterales es mayor en las mujeres (20–40%) y niños pequeños (<2 años). Se ha documentado una incidencia mayor de hernia inguinal congénita en gemelos y en familiares de pacientes con hernia inguinal. En el 11,5% de los pacientes hay antecedentes de otra hernia inguinal en la familia. Las hermanas de las mujeres afectadas tienen el máximo riesgo, con un riesgo relativo de 17,8. En general, el riesgo de los hermanos de un paciente es de alrededor de 4–5, al igual que el riesgo de una hermana de un paciente. Se han sugerido un modelo de umbral multifactorial y una dominancia autosómica dominante con penetrancia incompleta, así como una influencia del sexo como explicación de este patrón de herencia.

La hernia inguinal, el hidroceles escrotal (comunicante y no comunicante) y el hidroceles del cordón espermático son anomalías secundarias a grados diversos de ausencia de cierre del PV. El cierre del PV suele estar incompleto al nacer; el cierre continúa en el periodo posnatal y la tasa de permeabilidad es inversamente proporcional a la edad del niño. Se ha estimado que la tasa de permeabilidad del PV puede llegar a ser del 80% en el momento de nacer y disminuye hasta alrededor del 40% durante el primer año de vida y alrededor del 20% de los varones tienen un PV permeable a los 2 años de edad. La permeabilidad del PV tras el nacimiento es una abertura desde la cavidad abdominal hasta la región inguinal y por tanto representa una hernia potencial, pero no todos los pacientes con esta alteración desarrollarán una hernia clínica. La hernia inguinal se produce cuando el contenido intraabdominal escapa de la cavidad abdominal y entra en la región inguinal a través de un PV permeable. En función del grado de permeabilidad del PV, la hernia puede estar confinada en la región inguinal o descender al escroto. La ausencia completa de la obliteración del PV predispone a una hernia inguinal completa caracterizada por una proyección de contenido abdominal al interior del conducto inguinal con

Tabla 373.1 Factores predisponentes para las hernias

- Prematuridad
- Urogenitales
 - Criotorquidia
 - Extrofia de la vejiga o de la cloaca
 - Genitales ambiguos
 - Hipospadias/epispadias
- Aumento del líquido peritoneal
 - Ascitis
 - Derivación ventriculoperitoneal
 - Catéter de diálisis peritoneal
- Aumento de la presión intraabdominal
 - Reparación de defectos de la pared abdominal
 - Ascitis grave (quiloasa)
 - Peritonitis meconial
- Enfermedad respiratoria crónica
 - Fibrosis quística
- Enfermedades del tejido conjuntivo
 - Síndrome de Ehlers-Danlos
 - Síndrome de Hunter-Hurler
 - Síndrome de Marfan
 - Mucopolisacaridosis

extensión al escroto. La obliteración del PV distalmente (alrededor del testículo) con persistencia proximal da lugar a la hernia inguinal directa clásica con un bulto en el conducto inguinal.

Un **hidrocele** se produce cuando solo entra líquido en el PV permeable. La hinchazón puede existir solamente en el escroto (hidrocele escrotal), únicamente a lo largo del cordón espermático en la región inguinal (hidrocele del cordón espermático), o desde el escroto hasta el conducto inguinal e incluso al interior del abdomen (hidrocele abdominoescrotal). Un hidrocele se denomina **hidrocele comunicante** si muestra fluctuación en tamaño, y aumenta con frecuencia después de la actividad y se reduce en otros momentos, cuando el líquido se descomprime hacia la cavidad peritoneal a menudo tras situarse en decúbito supino. En ocasiones, los hidroceles en los niños mayores siguen a un traumatismo, inflamación, torsión del apéndice testicular o tumores que afectan al testículo.

Aunque se desconocen las razones de la ausencia de cierre del PV, este es más frecuente en los casos con testículo no descendido (criptorquidia) y prematuridad. Además, la persistencia continuada del PV es dos veces más frecuente en el lado derecho, presumiblemente relacionada con un descenso posterior del testículo derecho e interferencia por la vena cava inferior y la vena ilíaca externa en desarrollo. Los factores de riesgo identificados como contribuyentes a la ausencia de cierre del PV y al desarrollo de la hernia inguinal congénita se enumeran en la **tabla 373.1**. Los pacientes con fibrosis quística tienen una incidencia de alrededor del 15% de hernia inguinal, que se atribuye a una alteración de la embriogénesis de las estructuras del conducto de Wolf causante de una ausencia del conducto deferente e infertilidad en los varones con esta afección. Hay también una mayor incidencia de hernia inguinal en pacientes con **síndrome de feminización testicular** y otros trastornos del desarrollo sexual. La tasa de recidiva después de la reparación de una hernia inguinal en pacientes con un trastorno del tejido conjuntivo se aproxima al 50%, y a menudo el diagnóstico de trastornos del tejido conjuntivo en los niños se debe al estudio después del desarrollo de una hernia inguinal recidivante.

Presentación clínica y diagnóstico

Una hernia inguinal suele manifestarse como un bulto o una masa intermitente y asintomática en la región inguinal o el escroto. En la mayoría de los casos, se observa en la exploración física rutinaria o la aprecia un progenitor; la observación después del baño o de la micción es lo habitual. En las mujeres, la masa suele presentarse en la porción superior de los labios mayores. A veces, el bulto o la masa es más visible en los momentos de irritabilidad o cuando aumenta la presión intraabdominal (llanto, esfuerzo, tos). La mayoría de las hernias inguinales se presentan clínicamente en los niños pequeños, alrededor del 50% en el primer año y la mayoría son asintomáticas o oligosintomáticas. La historia clásica obtenida de los padres es la de una hinchazón intermitente en las ingles, los labios o el escroto, que se reduce de forma espontánea pero que va aumentando de tamaño o se hace más persistente y más difícil de reducir. En la exploración física, los **signos característicos** son: presencia de una masa firme y lisa que emerge a

través del anillo inguinal externo lateral al tubérculo púbico y que aumenta de tamaño al incrementar la presión intraabdominal. Cuando el niño se relaja, la hernia suele reducirse de forma espontánea o mediante presión suave, primero hacia atrás para liberarla del anillo externo y después hacia arriba, hacia la cavidad peritoneal. En los varones, el saco herniario contiene intestino; las lactantes de sexo femenino suelen tener en el saco herniario un ovario y la trompa de Falopio.

El diagnóstico de hernia inguinal es clínico y suele realizarse por la anamnesis y la exploración física. Los métodos utilizados para mostrar la hernia en la exploración varían en función de la edad del niño. Si este es tranquilo, se puede hacer que contraiga los músculos abdominales estirándole en posición supina en la cama con las piernas extendidas y los brazos alzados por encima de la cabeza. La mayoría de los lactantes forcejean para liberarse, con lo que aumenta la presión intraabdominal y se exterioriza la hernia. A los niños mayores se les puede pedir que hagan la maniobra de Valsalva inflando un globo o tosiendo. La exploración del niño de más edad debe realizarse en bipedestación y la exploración después de orinar también puede ser de utilidad. Cuando aumenta la presión intraabdominal, la masa que sobresale es obvia en la inspección de la región inguinal o puede palparse por el dedo explorador invaginando el escroto para palpar en el anillo externo. Otra prueba sutil y menos definitiva es el *signo del guante de seda* que describe la sensación de las capas del saco herniario según se deslizan sobre las estructuras del cordón espermático con desplazamiento del cordón espermático por debajo del dedo índice en el tubérculo del pubis. En ausencia de un relieve, el hallazgo de un mayor grosor de las estructuras del conducto inguinal a la palpación sugiere también el diagnóstico de hernia inguinal. En la exploración, se debe apreciar la posición de los testículos, porque los testículos retráctiles son frecuentes en lactantes y varones pequeños y pueden simular una hernia inguinal con un bulto en la **región del anillo externo**. Dado que en las mujeres alrededor del 20-25% de las hernias inguinales son hernias **deslizantes** (el contenido del saco herniario se adhiere dentro del saco y, por tanto, no es reducible), en el conducto inguinal puede palparse una trompa de Falopio o el ovario en forma de una masa firme, levemente móvil, no dolorosa a la palpación en los labios o en el conducto inguinal. Una hernia **femoral** se manifiesta como una protrusión en la cara medial del músculo, por debajo de la región inguinal y no entra en el escroto ni los labios mayores.

Debido a que la mayoría de las hernias de los niños pequeños se reducen espontáneamente, la exploración física en la consulta puede llevar a error. En los lactantes y los niños con una historia muy sugestiva de hernia inguinal y una exploración física equívoca se puede solicitar una ecografía o bien remitirlos al cirujano pediátrico. La utilización de la laparoscopia diagnóstica se usa cada vez más para evaluar la sospecha de una hernia inguinal, sobre todo en lactantes en los que el riesgo de incarceración y de lesión potencial de los intestinos o los testículos es elevado. En un niño mayor con riesgo bajo de incarceración, puede tranquilizarse a los progenitores e informarles del riesgo bajo de incarceración y de morbilidad. Si existe una hernia inguinal, es previsible que cada vez se observe más. Planificar un período de observación es sensato y seguro, y se puede pedir a los progenitores que realicen fotografías digitales en su domicilio si se observa el bulto.

EVALUACIÓN DE LA TUMEFACCIÓN INGUINOESCROTALE AGUDA

Es frecuente en la práctica pediátrica que en un lactante o en un niño aparezca de forma repentina una masa inguinoescrotal junto con dolor/molestias. El diagnóstico diferencial incluye hernia inguinal incarcerada, hidrocele agudo, torsión de un testículo no descendido, infección (epididimitis/orquitis) y linfadenitis inguinal supurativa. Es probable que lo más difícil sea diferenciar entre la hernia inguinal incarcerada y el hidrocele agudo, ya que un lactante o un niño con una hernia inguinal incarcerada pueden tener hallazgos asociados sugestivos de obstrucción intestinal, como dolor abdominal de tipo cólico, distensión abdominal, vómitos e interrupción de las defecaciones, y pueden parecer enfermos. Si se realizan radiografías simples, suelen mostrar una distensión intestinal con múltiples niveles hidroaéreos. Los lactantes con hidrocele agudo pueden tener molestias, pero son consolables y toleran las tomas sin signos ni síntomas sugestivos de obstrucción intestinal.

En la exploración del niño con hidrocele escrotal agudo se puede notar una cierta movilidad de la masa. Además, la región inguinal aparece aplana y la masa está confinada al escroto. En la hernia incarcerada, la masa inguinal no es móvil, y existe un marcado engrosamiento de esta, que asciende desde la masa escrotal por la zona inguinal y que incluye el anillo interno. Un médico experimentado puede realizar una exploración bimanual para ayudar

a diferenciar las anomalías inguinales. El explorador palpa el anillo interno por el recto, al tiempo que con la otra mano aplica una presión suave en la región inguinal sobre dicho anillo. En los casos de una hernia inguinal indirecta, puede palparse una víscera intraabdominal que se extiende a lo largo del anillo interno.

Otro método de evaluación diagnóstica es la **transiluminación** para determinar si la masa contiene solo líquido (hidrocele) o asas intestinales (hernia); sin embargo, hay que tener en cuenta que esta técnica puede ser equívoca porque la pared delgada del intestino del lactante puede ser parecida a la del hidrocele y ambas pueden transiluminarse. Esta es también la razón por la cual no se recomienda la aspiración para determinar los contenidos de una masa inguinal. La **ecografía** puede ayudar a distinguir entre una hernia, un hidrocele y una adenopatía. Es una prueba sencilla y bien tolerada. Se debe establecer un diagnóstico precoz para evitar complicaciones potenciales de una hernia incarcerada, que puede desarrollarse rápidamente. La laparoscopia diagnóstica es una herramienta eficaz y fiable en este marco, pero requiere anestesia general.

La existencia de una adenopatía supurativa en la región inguinal puede confundirse con una hernia inguinal incarcerada. La exploración del área de drenaje de los ganglios linfáticos inguinales regionales puede revelar una lesión cutánea superficial infectada o costrosa. Además, el edema asociado con la linfadenopatía inguinal suele localizarse más abajo y lateral que la masa de una hernia inguinal y puede haber otros ganglios linfáticos asociados en el área. La torsión de un testículo no descendido puede manifestarse como una masa eritematosa y dolorosa en la ingle. La ausencia de una gónada en el escroto homolateral debe sugerir este diagnóstico. Las etiologías infecciosas suelen presentar tumefacción e hipersensibilidad dolorosa del testículo, pero a menudo hay síntomas urinarios asociados y la tumefacción se limita al escroto, sin extensión al conducto inguinal.

Hernia incarcerada

La incarceración es una consecuencia habitual de una hernia inguinal no tratada en los lactantes y se presenta como una masa *irreducible* en el conducto inguinal, el escroto o los labios mayores. Las estructuras contenidas pueden incluir el intestino delgado, el apéndice, el epíplón, el colon, la vejiga o, raras veces, un divertículo de Meckel. En las mujeres, el ovario, la trompa de Falopio, o ambos, se incarceran con frecuencia. Raras veces, el útero en las lactantes puede verse también arrastrado al interior del saco herniario. Una **hernia estrangulada** es aquella que está muy constreñida a su paso por el conducto inguinal y, como consecuencia, su contenido ha sufrido isquemia o se ha gangrenado. La incidencia de incarceración de una hernia inguinal es del 6-18% durante la infancia y el 66% de las hernias incarceradas se producen en el primer año de vida. El máximo riesgo se observa los lactantes menores de 6 meses, con incidencias de incarceración del 25-30%. Las publicaciones difieren, pero muchas señalan que los antecedentes de prematuridad confieren un mayor riesgo de incarceración en el primer año de vida.

Pese a que la incarceración puede tolerarse en adultos durante años, la mayoría de las hernias inguinales no reducibles en niños, a menos que se traten, progresan con rapidez a la **estrangulación** con infarto de los contenidos de la hernia o a obstrucción intestinal. Al principio, la presión sobre las vísceras herniadas deteriora el drenaje linfático y venoso. Esto causa una hinchazón de las vísceras herniadas con mayor compresión del conducto inguinal que provoca, en última instancia, la oclusión total de la irrigación arterial a las vísceras atrapadas. Se producen cambios isquémicos progresivos, que culminan en gangrena y/o perforación de la víscera herniada. También existe riesgo de isquemia testicular por la compresión de los vasos sanguíneos testiculares como consecuencia de la hernia estrangulada. En las mujeres, la herniación/incarceración del ovario le confiere un riesgo de torsión, con la isquemia resultante.

Los síntomas de una hernia incarcerada son irritabilidad, intolerancia a las tomas y distensión abdominal en el lactante, y dolor en los niños mayores. A las pocas horas, el lactante se vuelve inconsolable; la ausencia de gases o de defecación indica una obstrucción intestinal completa. Existe una masa algo tensa, no fluctuante, en la región inguinal, que puede descender al escroto o a los labios mayores. La masa está bien definida, puede ser dolorosa y no se reduce. Con el comienzo de los cambios isquémicos, el dolor se intensifica y los vómitos se hacen biliosos o fecaloideos. Puede observarse sangre en las heces. Por lo general, la masa es muy dolorosa a la palpación y, a menudo, existe edema y enrojecimiento de la piel que la recubre. Los testículos pueden ser normales, mostrar un hidrocele reactivo, o pueden estar hinchados e indurados en el lado afectado por la congestión venosa como consecuencia de la compresión de las venas espermáticas y los

vasos linfáticos en el anillo inguinal por la masa herniaria estrangulada. Las radiografías abdominales muestran características de obstrucción intestinal parcial o completa y presencia de gas dentro de los segmentos intestinales incarcerados, que puede verse por debajo del ligamento inguinal o dentro del escroto.

Genitales ambiguos

Los lactantes con problemas de diferenciación sexual suelen presentar hernias inguinales que, a menudo, contienen una gónada y que requieren consideraciones especiales. En las lactantes con hernias inguinales, sobre todo si la presentación consiste en masas inguinales bilaterales, debe sospecharse el **síndrome de feminización testicular**, porque >50% de pacientes con feminización testicular tienen una hernia inguinal (v. cap. 606). A la inversa, la verdadera incidencia de feminización testicular en niñas lactantes con hernias inguinales es difícil de determinar, pero es de alrededor de un 1%. En las que tienen fenotipo femenino, si el diagnóstico de feminización testicular se sospecha antes de la intervención, se deben realizar pruebas de detección con un frotis bucal en busca de cuerpos de Barr y una evaluación genética apropiada antes de proceder a reparar la hernia. Asimismo, puede establecerse en ocasiones el diagnóstico en el momento de la operación al identificar una gónada anómala (testículo) dentro del saco herniario, o la ausencia de útero en la laparoscopia o la exploración rectal. En las lactantes normales, el útero se palpa con facilidad como una estructura definida en la línea media por debajo de la síntesis pubiana en la exploración rectal. El diagnóstico preoperatorio del síndrome de feminización testicular u otros trastornos de la diferenciación sexual, como la disgenesia gonadal mixta y el seudohermafroditismo selectivo, posibilita que la familia reciba consejo, y la gonadectomía debe practicarse a la vez que la reparación de la hernia si está indicada.

Indicaciones quirúrgicas

La presencia de una hernia inguinal en niños constituye una indicación de una reparación quirúrgica, ya que no se resuelve de forma espontánea y la cirugía precoz elimina el riesgo de incarceración y de las posibles complicaciones asociadas, en especial en los primeros 6-12 meses de vida. El momento de la reparación quirúrgica depende de varios factores, como la edad, el estado general del paciente o las enfermedades concurrentes. En los lactantes (<1 año) a término sanos diagnosticados de hernia inguinal, la reparación debe efectuarse con prontitud (2-3 semanas) después del diagnóstico, porque hasta el 70% de las hernias inguinales incarceradas que requieren una cirugía urgente para su reducción y reparación ocurren en lactantes menores de 11 meses. Además, la incidencia de complicaciones asociadas a la reparación herniaria programada (lesión intestinal, atrofia testicular, hernia recurrente, infección de la herida) es baja (alrededor del 1%), pero aumenta hasta el 18-20% cuando la reparación se practica de forma urgente en el momento de la incarceración. La incidencia de atrofia testicular tras la incarceración en lactantes <3 meses de edad es de hasta un 30%. Por tanto, estaría justificada una reparación electiva precoz en los lactantes; se deben tener en cuenta los riesgos anestésicos a la hora de determinar el momento de la cirugía programada para la reparación de una hernia inguinal. Entre los factores de riesgo de apnea después de la anestesia general, hay que citar la prematuridad, las anomalías congénitas múltiples, los antecedentes de apnea y de bradicardia, la enfermedad pulmonar crónica, una edad posconcepcional menor de 60 semanas en el momento de la cirugía y la anemia. Por desgracia, aunque este grupo de pacientes sería ideal para la reparación de la hernia inguinal bajo anestesia regional (raquídea/caudal), dicha reparación en este grupo suele ser técnicamente muy compleja incluso para cirujanos pediátricos experimentados y el éxito es difícil de lograr con técnicas regionales. La ventaja de una técnica regional sobre el resultado se pierde si se requiere una sedación intravenosa adicional. Después de la reparación, se debería observar a los lactantes a término menores de 3 meses y a los prematuros de menos de 60 semanas de edad posconcepcional durante un mínimo de 12 horas en el postoperatorio y, posiblemente, durante toda la noche después de una anestesia general por si desarrollan apnea y bradicardia.

En niños mayores de 1 año, el riesgo de incarceración es menor y la reparación puede programarse con menos urgencia. Para la hernia reducible rutinaria, se debería realizar una cirugía programada poco después del diagnóstico. La reparación programada de la hernia inguinal en niños sanos puede hacerse de forma segura en un contexto ambulatorio, y se espera una recuperación completa en 48 horas. El bloqueo caudal o el bloqueo local del nervio inguinal con anestésicos locales disminuye el dolor postoperatorio y optimiza la recuperación. Los antibióticos profilácticos no se emplean de modo rutinario, salvo si existen afecciones asociadas tales como cardiopatía

congénita o la presencia de una derivación ventriculoperitoneal. La operación debería realizarse en un centro con la capacidad de ingresar al paciente en una unidad de hospitalización en caso de necesidad si surgen problemas o complicaciones.

Existe controversia sobre el momento óptimo de la herniorrafía inguinal en los lactantes prematuros y de peso bajo al nacer. En las últimas dos décadas, la mayoría de los cirujanos pediátricos han planificado la reparación de la hernia poco antes del alta de la unidad de cuidados intensivos neonatales. Este grupo tiene una tasa elevada de incarceración, pero también un riesgo alto de complicaciones postoperatorias relacionadas con la anestesia con la cirugía programada, como apnea, bradicardia, imposibilidad de extubación, inestabilidad hemodinámica (5-10%) e incluso parada cardiorrespiratoria. Además, este grupo también tiene una tasa mayor de complicaciones postoperatorias relacionadas con la cirugía, como infección de la herida (5-10%) y hernia recidivante (10%). En la actualidad, se están realizando estudios para obtener datos basados en la evidencia sobre el momento de la reparación de la hernia inguinal en lactantes prematuros, pero no existe consenso. El tratamiento de cada paciente debe individualizarse, y es importante consultar con los servicios de neonatología y de anestesia pediátrica. La operación de reparación de la hernia inguinal se realiza en la mayoría de los casos bajo anestesia general, pero se puede efectuar con anestesia raquídea/caudal en lactantes seleccionados de alto riesgo en quienes sea preferible evitar la intubación (p. ej., debido a enfermedad pulmonar crónica o a displasia broncopulmonar). En este contexto, la reparación abierta (RAH) es preferible al abordaje laparoscópico, pues se puede realizar con técnicas locales-regionales.

Una hernia irreducible e incarcerada, sin signos de estrangulación, en un paciente clínicamente estable, debe controlarse inicialmente sin cirugía, a menos que haya signos de obstrucción intestinal, peritonitis o inestabilidad hemodinámica, porque el 70-95% de las hernias inguinales incarceradas se reducen con éxito. La reducción manual se realiza mediante una técnica quirúrgica denominada taxis, primero con tracción en sentido caudal y posterior para liberar la masa del anillo inguinal externo, y después hacia arriba para reducir los contenidos de vuelta a la cavidad peritoneal. Los intentos de reducción suelen requerir sedación (intravenosa) y analgésicos, por lo que es fundamental tener una experiencia apropiada con la monitorización y el manejo de la vía aérea. Además, si la reducción de la hernia incarcerada tiene éxito, el lactante puede desarrollar con rapidez somnolencia y apnea, lo que requiere medidas de soporte importantes por un personal experimentado. Otras técnicas recomendadas para ayudar en la reducción no quirúrgica de una hernia inguinal incarcerada son la elevación de la parte inferior del tronco y las piernas. La aplicación breve de una compresa de hielo debe evitarse en los lactantes por el riesgo de hipotermia, pero puede aplicarse durante períodos breves en los niños mayores. Si la reducción tiene éxito pero es difícil, el paciente debe ser observado (varias horas) para asegurarse de que se toleran las tomas y no hay preocupación de haber reducido un intestino necrótico; afortunadamente, esto es bastante inusual. Debido al riesgo de incarceración recidivante precoz después de una reducción satisfactoria, se recomienda realizar la herniorrafía después de un breve período (1-4 días), ya que para entonces el edema es menor, la manipulación del saco es más fácil y el riesgo de complicaciones se reduce.

Si la hernia inguinal no se puede reducir, o si se sospecha una reducción incompleta, se debería realizar la reducción quirúrgica de forma urgente. Además, en cualquier paciente que presente una historia prolongada de incarceración de una hernia inguinal, signos de irritación peritoneal, u obstrucción del intestino delgado, se debería realizar de forma urgente una intervención con reducción y reparación quirúrgicas de la hernia. El tratamiento inicial consta de sondaje nasogástrico, líquidos intravenosos y administración de antibióticos de amplio espectro. Cuando se ha corregido el desequilibrio hidroelectrolítico y el estado del niño es satisfactorio, se realiza la exploración. En la práctica actual, el abordaje laparoscópico puede tener ventajas, pues la insuflación de la cavidad abdominal expande el anillo interno, lo que puede ayudar a la reducción de la víscera incarcerada, además de permitir la visualización de la víscera en busca de una posible lesión isquémica y/o perforación. El riesgo de complicaciones postoperatorias, como atrofia testicular, isquemia intestinal, infecciones de la herida y recidiva de la hernia es mayor después de la reparación urgente de la hernia inguinal, de un 4,5-33% frente al 1% en las reparaciones programadas de la hernia en lactantes a término sanos.

Una presentación frecuente en las mujeres es un ovario irreducible en la hernia inguinal en una paciente por lo demás asintomática. La masa inguinal es blanda e indolora a la exploración suave y no existe tumefacción ni edema, por lo que no hay datos sugestivos de estrangulación. Esto es una hernia *deslizante*, con la trompa de Falopio y el ovario unidos a la pared del saco herniario, lo que impide la reducción a la cavidad abdominal. Los

intentos demasiado entusiastas de reducir la hernia no están justificados y pueden ser perjudiciales para la trompa y para el ovario. En esta situación se desconoce el riesgo de que la incarceración, que se debe en la mayoría de los casos a la torsión del ovario, cause una estrangulación. La mayoría de los cirujanos pediátricos recomienda la reparación programada de la hernia a las 24-48 horas.

El aspecto necrótico de los ovarios y los testículos en la cirugía no indica siempre una lesión irreversible ni predice la funcionalidad futura. Muchos estudios han señalado que, incluso cuando los ovarios tienen un aspecto isquémico persistente después de liberar la incarceración y de resolver la torsión, la mayoría de ellos, si se preservan, se recuperarán y mostrarán signos de desarrollo folicular. De forma similar, los testículos de aspecto isquémico después de aliviar la incarceración sobreviven hasta en el 50% de los casos. La atrofia testicular se produce en el 2,5-15% de las hernias incarceradas. Debido a la posibilidad de que se mantenga la funcionalidad, en la actualidad se recomienda evitar la resección testicular a menos que exista una necrosis evidente.

Reparación abierta de la hernia inguinal

La técnica abierta para la reparación programada de la hernia inguinal en lactantes y niños ha sido el estándar de asistencia desde su introducción hace más de 50 años. La operación se realiza a través de una pequeña incisión (2-3 cm) en el pliegue cutáneo inguinal. El procedimiento consiste en la apertura del conducto inguinal, la reducción de los contenidos del saco herniario (si está presente), la separación cuidadosa de dicho saco de las fibras del músculo cremáster, de los vasos del cordón y del conducto deferente para evitar la lesión de estas estructuras en el conducto inguinal, la sección del saco herniario y su ligadura alta en el anillo interno, lo que evita la protrusión del contenido abdominal en el conducto inguinal. El hidrocele comunicante se trata con la misma técnica, la separación de las estructuras del cordón espermático del saco herniario, la ligadura alta de la porción proximal de dicho caso y la apertura de la porción distal del saco para liberar el hidrocele. En los niños mayores que tienen un hidrocele no comunicante, el abordaje puede realizarse mediante una incisión escrotal, evitando la manipulación de los vasos del cordón espermático y del conducto deferente. La reparación abierta de la hernia inguinal tiene una tasa baja de recidiva, de lesión del conducto deferente y de atrofia testicular (~1-2%).

En las mujeres, la reparación quirúrgica es técnicamente más sencilla porque se puede ligar el saco herniario y el ligamento redondo sin temor a lesionar el ovario y sus vasos, que suelen permanecer en el abdomen. El saco herniario y el ligamento redondo se seccionan de su inserción distal en los labios mayores, se disecan en su parte proximal separándolos de las fibras del músculo cremáster hacia el anillo interno y se realiza su ligadura alta en el anillo interno. En las lactantes, la apertura del saco para visualizar el ovario y la trompa de Falopio puede ayudar a evitar la lesión de estas estructuras durante la ligadura con sutura del saco y también permite descartar un síndrome de feminización testicular. Si el ovario y la trompa de Falopio se hallan en el interior del saco y no se pueden reducir, lo más habitual es ligar con sutura el saco distalmente a estas estructuras y cerrar el anillo interno después de haber reducido el saco y su contenido a la cavidad abdominal.

Reparación laparoscópica de la hernia inguinal

Aunque la reparación abierta clásica de la hernia inguinal es la técnica más habitual, la mayoría de los cirujanos pediátricos realizan la reparación laparoscópica (RLH). Se han descrito varias técnicas, tanto transperitoneales como preperitoneales, dependiendo de las preferencias del cirujano. Al igual que en la técnica abierta, el procedimiento laparoscópico consiste básicamente en la ligadura alta del saco herniario inguinal indirecto (PV) en el anillo interno para evitar la protrusión de las vísceras abdominales en el conducto inguinal. La técnica laparoscópica permite confirmar el diagnóstico, así como la inspección del lado contralateral en busca de una hernia o de un PV permeable (hernia potencial). Las ventajas de la reparación laparoscópica (RLH) en comparación con la reparación abierta (RAH) son un mejor resultado estético, una hospitalización más corta, una recuperación más rápida y una mayor capacidad de visualizar y reparar una hernia contralateral.

En la RLH, el conducto inguinal no se explora y las estructuras del cordón espermático no se manipulan, lo que puede disminuir el riesgo para los vasos testiculares o el conducto deferente, en particular en los pacientes más jóvenes. Los inconvenientes de la RLH en los lactantes y los niños más pequeños son el mayor riesgo asociado con la anestesia general, los posibles efectos hemodinámicos de la insuflación abdominal (acidosis) y las dificultades técnicas de la RLH. Los tiempos quirúrgicos han sido

similares con la RAH y la RLH; sin embargo, existe una gran variabilidad con la RLH según la experiencia del cirujano y del equipo quirúrgico. Los procedimientos laparoscópicos deberían realizarse siempre de forma rápida y con presiones de insuflación bajas para evitar el riesgo de compromiso respiratorio y de desarrollo de acidosis. El dolor postoperatorio en ambas técnicas se trata con paracetamol oral durante 24-48 h; los niños mayores pueden requerir un periodo breve de opiáceos postoperatorios. En un estudio prospectivo y aleatorizado, el abordaje laparoscópico se asoció a menos dolor y a una percepción de los progenitores de una recuperación más rápida y de un mejor aspecto estético de la herida. En la actualidad, los resultados, las tasas de recidiva, los parámetros de recuperación, las complicaciones y la satisfacción de la familia parecen similares para ambos abordajes (RAH y RLH), y no se dispone de evidencia para recomendar uno respecto al otro.

Exploración inguinal contralateral

La mayoría de los niños (85%) presentan una hernia inguinal unilateral. Existe controversia respecto a cuándo proceder a la exploración de la ingle contralateral. El único objetivo de la exploración contralateral es evitar la aparición de una hernia en dicho lado en una fecha posterior. Las ventajas de la exploración contralateral consisten en evitar la ansiedad de los padres y, posiblemente, una segunda anestesia, el coste de la cirugía adicional y los riesgos de incarceración contralateral. Los inconvenientes son la posible lesión de los vasos del cordón espermático, del conducto deferente y de los testículos, el aumento del tiempo quirúrgico y de anestesia y el hecho de que, en muchos lactantes, es un procedimiento innecesario.

Con la introducción de las técnicas mínimamente invasivas y de la laparoscopia, gran parte del debate sobre la exploración inguinal contralateral se ha resuelto, pues la laparoscopia permite la evaluación del lado contralateral sin el riesgo de lesionar las estructuras del cordón espermático ni del testículo. Cuando se realiza una RAH, el laparoscopio puede introducirse a través de una incisión umbilical, o se puede pasar un endoscopio oblicuo de 30 o 70 grados a través del saco herniario abierto del lado afectado antes de su ligadura. Si se muestra la permeabilidad del lado contralateral, el cirujano puede proceder a la reparación bilateral de la hernia; en caso contrario, se evitan la exploración y las posibles complicaciones. Cuando se realiza una RLH, el lado contralateral se visualiza con facilidad. El inconveniente de este abordaje engloba los riesgos inherentes de la laparoscopia y que con ella no se puede diferenciar entre un PV permeable y una hernia verdadera (figs. 373.2 y 373.3). En caso de lactantes y niños con factores de riesgo para desarrollar hernia inguinal o con cuadros médicos que aumentan el riesgo derivado de la anestesia general, debe mantenerse un umbral bajo para la exploración contralateral sistemática.

HERNIA INGUINAL DIRECTA

Las hernias inguinales directas son raras en niños (alrededor del 0,5-1%). Aparecen como masas en la ingle que se extienden hacia los vasos femorales con el ejercicio o la prensa abdominal. La etiología radica en un defecto o debilidad muscular en el suelo del conducto inguinal, *medial* respecto de los vasos epigástricos. Por tanto, las hernias inguinales directas en niños suelen considerarse problemas adquiridos. En un tercio de los casos, el paciente tiene antecedentes de una reparación anterior de hernia indirecta en el lado de la directa, lo que sugiere una posible hernia directa no detectada en la primera cirugía, o una lesión de los músculos del suelo del conducto inguinal en el momento de la primera herniorrafia. Los pacientes con **trastornos del tejido conjuntivo**, como el síndrome de Ehlers-Danlos o el síndrome de Marfan, y mucopolisacaridosis, como el síndrome de Hunter-Hurler, tienen un mayor riesgo de desarrollar hernias inguinales directas, al margen de o tras la reparación de una hernia indirecta.

La reparación quirúrgica consiste en el refuerzo del suelo del conducto inguinal y se han descrito muchas técnicas estándar, parecidas a las técnicas reparadoras utilizadas en los adultos. La reparación puede efectuarse por una incisión limitada y, por consiguiente, la RLH no ofrece ventaja significativa alguna. La recidiva tras la reparación, en contraste con lo que ocurre en adultos, es excepcional. Debido a que la zona de debilidad muscular suele ser pequeña y los tejidos pediátricos tienen mayor elasticidad, la reparación primaria suele ser posible. En niños, la reparación de la hernia directa rara vez requiere material protésico (malla) u otros abordajes como la reparación preperitoneal. Los niños mayores con una hernia inguinal directa y un trastorno del tejido conjuntivo pueden ser la excepción, y un abordaje laparoscópico y material protésico en dichos casos pueden ser útiles en la reparación.

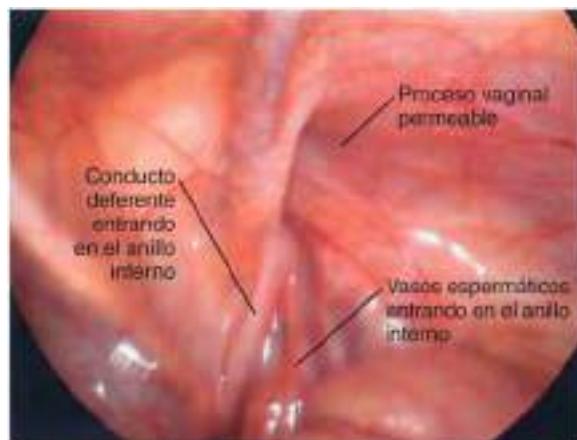


Fig. 373.2 Imagen laparoscópica de un proceso vaginal permeable en el lado derecho.

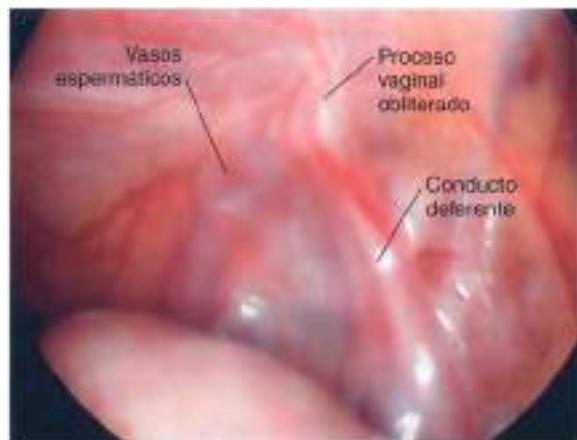


Fig. 373.3 Imagen durante una laparoscopia diagnóstica de un proceso vaginal obliterado en el lado izquierdo.

HERNIA FEMORAL

Las hernias femorales son raras en niños (<1% de las hernias inguinales pediátricas) y son más frecuentes en el sexo femenino, con una proporción de 2:1. Son excepcionales en la lactancia y aparecen por lo general en niños mayores. Se cree que son un defecto adquirido en la mayoría de los casos. Las hernias femorales representan una protrusión a través del conducto femoral. La protrusión de la hernia femoral se localiza por debajo del ligamento inguinale y se suele proyectar hacia la cara medial de la zona proximal del muslo. En la exploración física o en el momento de la reparación de la hernia indirecta, las hernias femorales suelen pasar más inadvertidas que las hernias directas. La reparación de una hernia femoral implica el cierre del defecto en el conducto femoral, suturando generalmente el ligamento inguinale al ligamento pectíneo, a la fascia pectínea o a ambos.

COMPLICACIONES

Las complicaciones tras la reparación programada de una hernia inguinal son poco frecuentes (~1,5%), pero significativamente más elevadas en asociación con incarceración (~10%). El riesgo más importante de la reparación electiva de una hernia inguinal tiene que ver con la necesidad de una anestesia general. Se debería plantear una anestesia raquídea/caudal en función de la experiencia del cirujano y del equipo anestésico. Las complicaciones quirúrgicas se relacionan con factores técnicos (recidiva, criptorquidia o *testículo atrapado* iatrogénico, lesión inadvertida del conducto deferente o de los vasos espermáticos), mientras que otras están relacionadas con el trastorno subyacente, tal como isquemia intestinal, infarto de la gónada y atrofia testicular en relación con una hernia incarcerada. Las complicaciones quirúrgicas más críticas de la reparación de la hernia inguinal son la lesión de los vasos testiculares o del conducto deferente, la atrofia testicular o una

criptorquidia (testículo atrapado) iatrogénica. Dado que la RLH no suele implicar una exploración o manipulación inguinal de los vasos testiculares ni del conducto deferente, el riesgo de lesión es potencialmente menor, pero no se dispone de datos que lo respalden en la actualidad.

Infección de la herida

La infección de la herida se produce en <1% de las reparaciones inguinales programadas en lactantes y niños, pero la incidencia aumenta al 5-7% en asociación con la incarceración y la reparación de urgencia. El paciente suele tener fiebre e irritabilidad 3-5 días después de la cirugía y la herida muestra calor, eritema y fluctuación. El tratamiento consiste en abrir y drenar la herida, con un breve ciclo de antibióticos y curas diarias. Los microorganismos más frecuentes son los grampositivos (*Staphylococcus* y *Streptococcus* spp.) y debe plantearse la cobertura de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. La herida cicatriza generalmente en 1-2 semanas con una baja morbilidad y un buen resultado estético.

Hernia recidivante

La tasa de recidivas de la hernia inguinal tras su reparación programada suele ser del 0,5-1%, y alcanza el 2% en lactantes prematuros. La tasa de recidiva tras la operación de urgencia de una hernia incarcerada es significativamente mayor, de un 3-6% en la mayoría de las series extensas. La verdadera incidencia de la recidiva es casi con seguridad aún mayor, dado el problema de un seguimiento exacto a largo plazo. En el grupo de pacientes con hernia inguinal recidivante, en el 50% la recidiva ocurre al año de la reparación inicial y en el 75% a los 2 años siguientes. La recidiva de una hernia indirecta puede deberse a un problema técnico en el procedimiento original, como falta de identificación adecuada del saco, fallo en la ligadura alta del saco a nivel del anillo interno o desgarro del saco que deja una tira de peritoneo a lo largo de las estructuras del cordón. La recidiva como hernia directa puede deberse a lesiones del suelo inguinal (fascia transversal) en el procedimiento original o, con más probabilidad, a la falta de identificación de una hernia directa en la exploración original. Los pacientes con *trastornos del tejido conjuntivo* (deficiencia del colágeno) o afecciones que *aumentan la presión intraabdominal* (derivaciones ventriculoperitoneales, ascitis, enfermedad pulmonar crónica, diálisis peritoneal) tienen un mayor riesgo de recidiva.

Criptorquidia (testículo atrapado) iatrogénica

La criptorquidia iatrogénica describe una mala colocación de los testículos tras la reparación de la hernia inguinal. Esta complicación suele relacionarse con una alteración de la sujeción testicular en el escroto en el momento de la cirugía o con la falta de reconocimiento de un testículo no descendido en el procedimiento original, lo que permite la retracción del testículo hasta la región del anillo externo. En el momento de completar la reparación de la hernia inguinal se deberían colocar los testículos en una posición intraescrotal declive. Si el testículo no permanece en esta posición, debe realizarse una orquidopexia en el momento de la reparación de la hernia.

Incarceración

La incarceración de una hernia inguinal puede causar una lesión de los intestinos, la trompa de Falopio y el ovario, o el testículo homolateral. Se ha descrito que la incidencia de incarceración de una hernia inguinal indirecta congénita es del 6-18% y llega hasta el 30% en los lactantes <6 meses de edad. La lesión intestinal que requiere la resección del intestino no es frecuente, y solo se produce en el 1-2% de las hernias incarceradas. En los casos de incarceración en los que la hernia se reduce de una manera no quirúrgica, la probabilidad de lesión intestinal es baja, pero estos pacientes deben vigilarse estrechamente durante las 6-12 horas posteriores a la reparación de una hernia persistente para detectar signos y síntomas persistentes de obstrucción intestinal, como fiebre, vómitos, distensión abdominal o heces sanguinolentas. La laparoscopia permite inspeccionar las vísceras reducidas en busca de lesiones o de necrosis en algunos casos.

La incidencia notificada de infarto testicular y la consiguiente atrofia testicular con la incarceración es del 4-12%, con tasas superiores en los casos irreducibles que requieren reducción y reparación quirúrgicas urgentes. La lesión testicular puede estar producida por la compresión de los vasos gonadales por la masa de la hernia incarcerada o por el daño infligido durante la reparación quirúrgica. Los lactantes de menor edad tienen un riesgo superior, con tasas notificadas de infarto testicular de hasta el 30% en lactantes <2-3 meses de edad. Estos problemas subrayan la necesidad de una pronta reducción de las hernias incarceradas y de una reparación precoz una vez que se conoce el diagnóstico, para evitar episodios repetidos de incarceración.

Lesión del conducto deferente y fertilidad masculina

De una manera similar a los vasos gonadales, el conducto deferente puede lesionarse como consecuencia de la compresión de una hernia incarcerada o durante la reparación quirúrgica. Existe poca información acerca de esta lesión porque es improbable que se reconozca hasta la vida adulta; incluso entonces, posiblemente solo se identificará si la lesión es bilateral. Aunque en muchos estudios se ha documentado la vulnerabilidad del conducto deferente, no existen buenos datos sobre la incidencia real de esta complicación. Una revisión notificó una incidencia de lesión del conducto deferente del 1,6% basándose en la anatomía patológica de los segmentos del conducto deferente en las muestras de saco herniario. Esto puede ser exagerado, ya que otros han demostrado que las inclusiones glandulares pequeñas observadas en el saco herniario pueden representar restos del conducto de Müller y no tienen relevancia clínica. También se desconoce la relación entre la infertilidad masculina y la reparación previa de una hernia inguinal. Parece que hay una asociación entre los varones infértilles con atrofia testicular y recuentos anormales de espermatozoides y una henniorrafia previa. También se ha descrito una relación entre varones estériles con anticuerpos espermáticos autoaglutinantes y una henniorrafia inguinal previa. La etiología propuesta es que la lesión quirúrgica del conducto deferente durante la reparación de una hernia inguinal puede causar una obstrucción del conducto con derivación de los espermatozoides a los linfáticos testiculares, y esta rotura de la barrera hematotesticular produce un estímulo antigénico que da lugar a la formación de anticuerpos espermáticos autoaglutinantes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 5

Páncreas exocrino

Capítulo 374

Embriología, anatomía y fisiología del páncreas

Steven L. Werlin y Michael Wilschanski

El páncreas humano se desarrolla a partir de los primordios ventral y dorsal del endodermo duodenal primitivo, en torno a la 5.^a semana de gestación (v. fig. 374.1). El primordio dorsal, más grande, que origina la cola, el cuerpo y parte de la cabeza del páncreas, crece directamente a partir del duodeno. El primordio ventral, de menor tamaño, se desarrolla en forma de uno o dos brotes terminales, a partir del hígado primitivo, y acaba dando lugar a la porción principal de la cabeza pancreática. En torno a la semana 17 de gestación se unen los primordios dorsal y ventral, conforme se desarrollan los brotes germinales y tiene lugar la rotación intestinal. El conducto ventral origina la porción proximal del conducto pancreático principal de Wirsung, que desemboca en la ampolla de Vater. El conducto dorsal origina la porción distal del conducto de Wirsung y del accesorio de Santorini, que drena de forma independiente en alrededor del 5% de las personas. Las variaciones de la fusión pueden justificar las diversas anomalías embrionológicas del páncreas. La agenesia pancreática se ha asociado con la delección de un par de bases en el gen del factor promotor de insulina-1 HOX, *PDX1* (*PAGEN1*), *PTF1A* (*PAGEN2*), haploinsuficiencia de *GATA6* y gen *FS123TER*. Otros genes recesivos que afectan a la organogénesis del páncreas son *IHH*, *SHH* (o *sonic hedgehog*), *SMAD2* y el factor transformador del crecimiento (TGF)-1 β .

El páncreas se sitúa transversal en el epigastrio, entre el duodeno y el bazo, en el retroperitoneo (fig. 374.2). La cabeza, que se apoya sobre la vena cava y la vena renal, se adhiere al asa en forma de C del duodeno y rodea la porción distal del conducto biliar. La cola pancreática llega hasta el hilio esplénico izquierdo y pasa por encima del riñón izquierdo. Está separada del estómago por el epiplón menor.

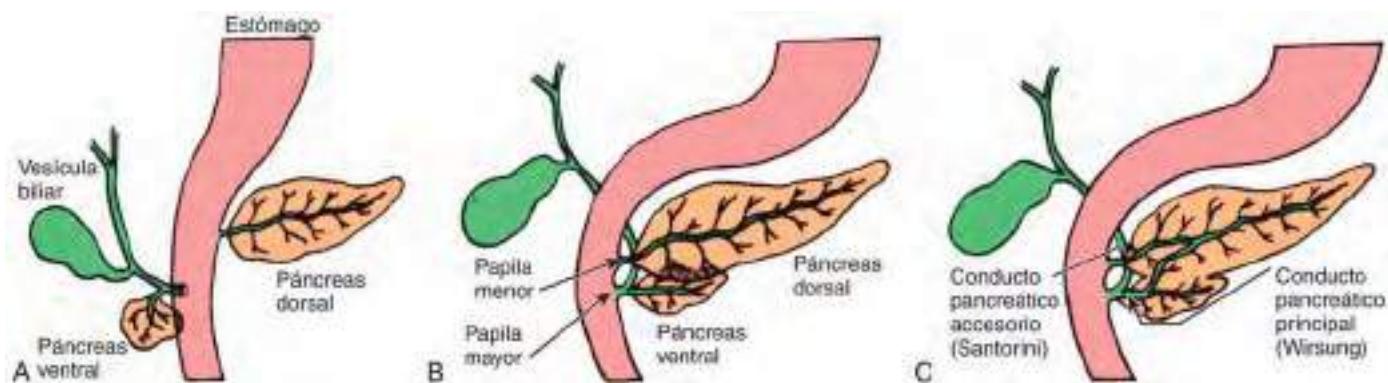


Fig. 374.1 Desarrollo del páncreas exocrino. A, Edad gestacional, 6 semanas. B, Edad gestacional, 7-8 semanas. El páncreas ventral ha rotado, pero aún no se ha fusionado con el páncreas dorsal. C, Los sistemas ductales pancreaticos ventral y dorsal se han fusionado. (De Werlin SL: The exocrine pancreas. En Kelly VC, editor: Practice of pediatrics, vol 3, Hagerstown, MD, 1980, Harper and Row, Fig. 16.1.)

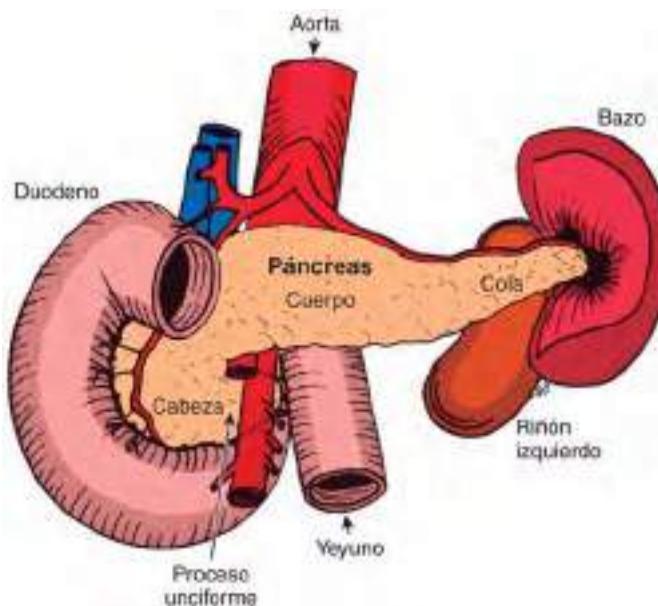


Fig. 374.2 Visión anterior del páncreas: relación con las estructuras contiguas. (De Werlin SL: The exocrine pancreas. En Kelly VC, editor: Practice of pediatrics, vol 3, Hagerstown, MD, 1980, Harper and Row, Fig. 16.2.)

Hacia las 13 semanas de gestación se pueden identificar las células exocrinas y endocrinas. A las 16 semanas aparecen los acinos primitivos que contienen gránulos inmaduros de cimógeno. A las 20 semanas se observan los gránulos maduros de cimógeno que contienen amilasa, tripsinógeno, quimotripsinógeno y lipasa. Las células centroacinares y ductales, que segregan agua, electrólitos y bicarbonato, están presentes también a partir de las 20 semanas. La estructura tridimensional definitiva del páncreas está formada por una serie compleja de conductos ramificados, rodeados por grupos arracimados de células epiteliales. A las 8 semanas de gestación se detectan las células que contienen glucagón, y los islotes de Langerhans aparecen entre las 12 y las 16 semanas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

374.1 Anomalías anatómicas pancreaticas

Steven L. Werlin y Michael Wilschanski

La agenesia pancreática completa o parcial es una afección infrecuente. La agenesia completa se asocia con diabetes neonatal grave y el recién nacido

suele morir muy pronto (v. cap. 607). La agenesia pancreática parcial o dorsal suele ser asintomática, pero se puede asociar con diabetes, cardiopatía congénita, poliesplenia y pancreatitis recurrente. La agenesia pancreática también se relaciona con malabsorción.

El **páncreas anular** se debe a la rotación incompleta del esbozo pancreatico izquierdo (ventral), lo que puede deberse a mutaciones recesivas de los genes *IHH* o *SHH*. Los pacientes afectados suelen presentar en la época de lactancia síntomas de oclusión intestinal completa o parcial, o bien en la 4.^a-5.^a década de la vida. Son frecuentes los antecedentes de polihidramnios materno. Otras anomalías congénitas, como el síndrome de Down, la fistula traqueoesofágica, la atresia intestinal, el ano imperforado, la malrotación y las anomalías cardiorrenales, así como la pancreatitis, pueden asociarse a un páncreas anular. Algunos niños presentan vómitos crónicos, pancreatitis o cólico biliar. La duodenoyeyunostomía es el tratamiento de elección. Se desaconseja dividir el anillo pancreatico, ya que el páncreas anular suele asociarse con diafragma o estenosis duodenales.

En alrededor del 3% de la población existen restos pancreaticos ectópicos en el estómago o en el intestino delgado. El 70% de los casos se encuentra en la parte superior del tubo digestivo. Suelen identificarse en los estudios con contraste baritado por su aspecto típicamente umbilicado, pero es infrecuente que tengan relevancia clínica. En la endoscopia se ven como nódulos amarillos irregulares de 2-4 mm de diámetro. Los restos pancreaticos pueden originar, a veces, una invaginación o provocar una hemorragia u oclusión intestinal.

El **páncreas divisum** se observa en el 5-15% de la población y es la anomalía más frecuente en el desarrollo pancreatico. La falta de fusión de los esbozos pancreaticos dorsal y ventral hace que la cola, el cuerpo y parte de la cabeza del páncreas drenen a través del pequeño conducto accesorio de Santorini, en vez de por el conducto principal de Wirsung. Algunos investigadores creen que esta anomalía se puede asociar a pancreatitis recidivante cuando existe una obstrucción relativa del flujo de salida del páncreas ventral. El diagnóstico se establece por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o por colangiopancreatografía mediante resonancia magnética (CPRM). La pancreatitis en pacientes con páncreas divisum se asocia a mutaciones en el gen *CFTR*. La esfinterotomía no se aconseja, a menos que haya otras anomalías, o que el paciente tenga un dolor de tipo pancreatobiliar clásico, pancreatitis recidivante o pancreatitis crónica y que no se encuentre ninguna otra etiología.

Los **quistes del coledoco** consisten en dilataciones del árbol biliar y suelen manifestarse con síntomas biliares como ictericia, dolor y fiebre. A veces pueden presentarse como una pancreatitis. El diagnóstico se suele establecer con facilidad mediante ecografía, TC, gammagrafía del árbol biliar o CPRM. De manera similar, el coledococele, un quiste intraduodenal del coledoco, puede presentarse con pancreatitis. Su diagnóstico puede resultar difícil y requiere CPRM, CPRE o ecografía endoscópica.

Algunas enfermedades infrecuentes, como los síndromes de Ivemark (mutación del gen *GDF*) y de Johanson-Blizzard (mutación del gen *UBR1*), incluyen disgenesia o alteración de la función del páncreas entre otras características. Muchos de estos síndromes se asocian a disgenesia renal y hepática, además de a las alteraciones pancreaticas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

374.2 Fisiología pancreática

Steven L. Werlin y Michael Wilschanski

El acino constituye la unidad funcional del páncreas exocrino. Las células acinares se organizan en un semicírculo que rodea la luz. Los conductos que drenan los acinos están revestidos por células centroacinares y ductales. Esta organización facilita la mezcla de las secreciones de los distintos tipos celulares.

La célula acinar sintetiza, almacena y segregá más de 20 enzimas. Estas enzimas se acumulan en los gránulos de cimógeno, algunas en forma inactiva. La concentración relativa de las distintas enzimas en el jugo pancreático está modificada y quizás controlada por la dieta, probablemente mediante regulación de la síntesis del ARN mensajero específico. Las principales enzimas implicadas en la digestión son la *amilasa*, que escinde el almidón en maltosa, isomaltosa, maltotriosa y dextrinas, así como la *tripsina* y la *quimotripsina*, unas endopeptidasas segregadas por el páncreas como proenzimas inactivas. El tripsinógeno se activa en la luz intestinal por la enterocinasa, una enzima del borde en cepillo. A continuación, la tripsina activa el tripsinógeno, el quimotripsinógeno y la procarboxipeptidasa en sus respectivas formas activas. Para activarse, la lipasa pancreática necesita la *colipasa*, una coenzima que también se encuentra en el líquido pancreático. La lipasa libera los ácidos grasos de las posiciones 1 y 3 de los triglicéridos, lo que origina un monoglicérido.

La secreción exocrina del páncreas depende de estímulos de tipo nervioso y hormonal. La acetilcolina colabora en la fase céfálica, mientras que la colecistocinina (CCK) actúa en la fase intestinal. Los aminoácidos y los ácidos grasos luminales liberan la CCK desde la mucosa duodenal. La regulación por retroalimentación de la secreción pancreática está mediada por proteasas pancreáticas en el duodeno. La digestión de un péptido liberador de CCK, sensible a la tripsina, segregado a la luz del intestino delgado o de un péptido «monitor» segregado al jugo pancreático inhibe la secreción de CCK.

Las células centroacinares y ductales segregan agua y bicarbonato. La secreción de este último está controlada por retroalimentación y regulada por el pH de la luz duodenal. La secretina, cuyas células abundan en el duodeno, estimula, junto con la CCK, la producción de bicarbonato.

Aunque la digestión necesita una función pancreática normal, una digestión inadecuada solo aparece después de un descenso considerable de la función pancreática, como cuando la secreción de lipasa y colipasa disminuye en un 90-98% dando lugar a una digestión inadecuada de las grasas.

Pese a que la amilasa y la lipasa ya están presentes en el páncreas en las primeras etapas de la gestación, el lactante segregá muy poca cantidad de ambas. En el duodeno, los niveles enzimáticos del adulto no se alcanzan hasta finales del primer año de vida. La digestión del almidón presente en muchas fórmulas para lactantes depende en parte de los bajos niveles de amilasa salival que llegan al duodeno, lo que justifica la diarrea de los lactantes alimentados con fórmulas ricas en polímeros de glucosa o almidón. La secreción neonatal del tripsinógeno y quimotripsinógeno alcanza alrededor del 70% de los niveles de un lactante de 1 año de edad. Los bajos niveles de amilasa y lipasa en el duodeno de los lactantes se pueden compensar, de manera parcial, con la amilasa salival y la lipasa lingual. Esto explica la intolerancia relativa al almidón y las grasas de los lactantes prematuros.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

pancreática. Tiene una sensibilidad y especificidad superiores al 90%. En comparación con el contenido de grasa fecal en 72 horas en pacientes tanto con insuficiencia como con suficiencia pancreática, una cifra de elastasa fecal de 100 µg/g de heces tiene un valor pronóstico del 99% para descartar una insuficiencia pancreática basándose en una cantidad de grasa anormal en las heces. Puede haber resultados falsamente anómalos en muchas enteropatías y cuando las deposiciones son muy sueltas. La actividad de otras enzimas pancreáticas en las heces se mide muy pocas veces en la actualidad.

PRUEBAS DIRECTAS

Antiguamente se utilizaba un tubo de triple luz para aislar las secreciones pancreáticas en el duodeno. La medición de la concentración de bicarbonato y la actividad enzimática (*tripsina*, *quimotripsina*, *lipasa* y *amilasa*) se realizaba en las secreciones aspiradas. Esta prueba es laboriosa y se utiliza poco. La prueba directa más utilizada es la recogida del jugo pancreático mediante endoscopia tras estimulación con secretina y/o colecistocinina. Una recogida de heces de 72 horas para el análisis cuantitativo del contenido de grasa es la prueba de referencia para el diagnóstico de malabsorción. La recogida suele realizarse en el domicilio y se pide a uno de los padres que vaya anotando la dieta, para calcular la ingestión de grasa. Se utiliza un recipiente de plástico sellable, previamente pesado, que debe mantenerse en el congelador. La congelación permite conservar la muestra y reduce el olor. Se colocan pañales desechables al lactante, con la cara plástica en contacto con la piel, para que pueda recogerse toda la muestra en el recipiente. En condiciones normales, la absorción de la grasa es superior al 93% de su ingestión. La presencia de malabsorción de grasa no diferencia entre la disfunción pancreática y las enteropatías, como la enfermedad celíaca. El examen cualitativo de las heces en busca de glóbulos de grasa microscópicos puede dar resultados falsos positivos y falsos negativos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 376

Enfermedades del páncreas exocrino

Steven L. Werlin y Michael Wilschanski

ENFERMEDADES ASOCIADAS A INSUFICIENCIA PANCREÁTICA

Aparte de la fibrosis quística (FQ), las enfermedades que cursan con insuficiencia pancreática son infrecuentes en los niños. Entre ellas se encuentran el síndrome de Shwachman-Diamond, el síndrome de Johanson-Blizzard, el síndrome de Ivemark, el síndrome de Pearson, los déficits enzimáticos aislados, el déficit de enterocinasa (v. cap. 364), la pancreatitis crónica, la malnutrición proteíco-calórica (v. caps. 57 y 364), y la enfermedad multisistémica neurológica, endocrina y pancreática de inicio en la lactancia (EMNEPL).

FIBROSIS QUÍSTICA (v. cap. 432)

A finales del primer año de vida, el 85-90% de los niños con FQ tiene una insuficiencia pancreática, que, si no se trata, en muchos casos puede causar malnutrición. Cuando se trata la insuficiencia pancreática asociada mejoran la absorción y el crecimiento y se normalizan las deposiciones. La función pancreática en niños con FQ puede monitorizarse con determinaciones seriadas de elastasa fecal. El 10-15% de los niños presentan una obstrucción intestinal neonatal denominada ileo meconial; en una etapa posterior de la vida, una complicación intestinal frecuente es el síndrome de obstrucción intestinal distal, que es específico de la FQ. El 10% de los pacientes con FQ desarrollan una hepatopatía grave. El 10-15% de los pacientes con FQ tienen una función pancreática suficiente y su presentación suele ser más tardía, con pancreatitis recurrente, infertilidad masculina y bronquiectasias crónicas. La FQ forma parte del cribado

Capítulo 375

Pruebas de función pancreática

Michael Wilschanski y Steven L. Werlin

La función pancreática se puede medir por métodos directos e indirectos. La medición de la *elastasa fecal* es una prueba indirecta que se ha convertido en el método de cribado estándar para la insuficiencia

neonatal en todos los estados de Estados Unidos y en la mayoría de países de Occidente.

SÍNDROME DE SHWACHMAN-DIAMOND (v. cap. 157)

El SSD es un síndrome autosómico recesivo (1:20.000 recién nacidos), que se debe a una mutación del gen del síndrome de Shwachman-Bodian-Diamond (*SBDS*) en el cromosoma 7, lo que causa disfunción ribosómica en el 90-95% de los pacientes. Los signos y síntomas del síndrome consisten en insuficiencia pancreática, neutropenia (que puede ser cíclica), defectos de la quimiotaxis de los neutrófilos, disostosis metafisaria, fallo de medro y talla baja. Algunos pacientes con SSD tienen afectación hepática o renal, enfermedad dental o dificultad en el aprendizaje. El SSD es una de las causas más frecuentes de neutropenia congénita.

El cuadro suele debutar en la lactancia con retraso del crecimiento y esteatorrea. Se han descrito fenotipos más variados, incluida la ausencia de lipomatosis pancreática en las pruebas de imagen, niveles normales de elastasa fecal y normalidad del estudio radiológico del esqueleto. Estos niños se pueden distinguir con relativa facilidad de los que padecen FQ porque tienen unos niveles normales de cloruro en el sudor, les faltan las mutaciones del gen de la FQ, presentan unas lesiones metafisarias típicas y, en el estudio con TC y RM, el páncreas graso tiene un aspecto hipodenso (fig. 376.1).

A pesar del tratamiento sustitutivo pancreático adecuado y de la corrección de la malabsorción, el retraso del crecimiento suele continuar. La insuficiencia pancreática suele ser transitoria y la esteatorrea puede mejorar de forma espontánea con la edad. Son habituales las infecciones piogénas recidivantes (otitis media, neumonía, osteomielitis, dermatitis, sepsis) y representan una causa frecuente de fallecimiento. El 70% de los pacientes presenta trombocitopenia y el 50% anemia. Se puede desarrollar anemia aplásica o un *síndrome mielodisplásico* y se ha descrito que en el 24% de los casos se transforma en una *leucemia mieloide aguda*. En la anatomía patológica se observa una sustitución de los acinos pancreáticos por grasa, con poca fibrosis. Las células de los islotes y los conductos son normales. El trasplante de médula ósea es el tratamiento de elección en los pacientes que desarrollan leucemia mieloide aguda.

SÍNDROME DE PEARSON

El síndrome de Pearson (médula ósea-páncreas) se debe a una depleción de genes mitocondriales contiguos que afecta a varios genes mitocondriales, lo que altera la fosforilación oxidativa y se manifiesta en los lactantes con **anemia macrocítica grave y trombocitopenia variable**. Las células de la médula ósea presentan vacuolas en las células precursoras mieloideas y eritroides, así como sideroblastos en anillo. Además de su papel en la insuficiencia grave de la médula ósea, la insuficiencia pancreática contribuye al fracaso del crecimiento. Las mutaciones del ADN mitocondrial se transmiten a través de la herencia materna a ambos性es o son esporádicas.



Fig. 376.1 Aspecto en la TC del páncreas en un paciente con síndrome de Shwachman-Diamond. Obsérvese que el páncreas (flecha) conserva un tamaño y forma normales, pero es muy graso, por lo que parece una estructura muy hipodensa. (Por cortesía del profesor Peter Durie, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario.)

SÍNDROME DE JOHANSON-BLIZZARD

Las características del síndrome de Johanson-Blizzard son una deficiencia del páncreas exocrino, aplasia o hipoplasia de las alas nasales, sordera congénita, hipotiroidismo, retraso del desarrollo, talla baja, defectos del cuero cabelludo ectodérmicos, ausencia de dientes permanentes, malformaciones urogenitales y ano imperforado. Este síndrome se debe a una mutación en el gen *UBR1* del cromosoma 15. La proteína UBR1 actúa como ubiquitina ligasa.

DEFICIENCIAS ENZIMÁTICAS AISLADAS

Se han observado casos aislados de déficit de tripsinógeno, enterocinasa, lipasa y colipasa. Aunque la enterocinasa es una enzima del borde en cepillo, su déficit provoca una insuficiencia pancreática porque las proteasas pancreáticas permanecen inactivas, de modo que el tripsinógeno no puede convertirse en tripsina en el duodeno. Los déficits de tripsinógeno o enterocinasa cursan con fallo de medro, hipoproteinemia y edema. El déficit aislado de amilasa suele ser un trastorno del desarrollo y se corrige a los 2-3 años de edad.

OTROS SÍNDROMES ASOCIADOS A LA INSUFICIENCIA PANCREÁTICA

La agenesia del páncreas, la hipoplasia pancreática congénita y la rubéola congénita son causas infrecuentes de insuficiencia pancreática. También se ha descrito insuficiencia pancreática asociada a la atresia y estenosis duodenales, y puede aparecer también en los lactantes con hipoglucemía hiperinsulinémica familiar o no familiar, que requieren pancreatectomía en el 95-100% de los casos para controlar la hipoglucemía. Se han descrito mutaciones en al menos 6 genes. La insuficiencia pancreática, que puede verse en los niños con enfermedad celiaca e hiponutrición, se recupera con rehabilitación nutricional.

La EMNEPL es una enfermedad rara debida a mutaciones del gen *PTRH2*. Las manifestaciones neurológicas dominan el fenotipo (microcefalia, discapacidad intelectual, atrofia cerebelosa, sordera y neuropatía), pero la mayoría de los pacientes presentan insuficiencia pancreática.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 377

Tratamiento de la insuficiencia pancreática

Michael Wilschanski y Steven L. Werlin

El tratamiento más importante de la insuficiencia pancreática (IP) consiste en la terapia sustitutiva enzimática pancreática (TSEP). Las cápsulas de enzimas modernas cuentan con una cubierta entérica para protegerlas de la degradación del ácido gástrico y de su autodigestión en el intestino delgado. Es frecuente que los pacientes cambien de un producto a otro usando un cociente de lipasa 1:1, ajustándolo después para lograr la máxima eficacia (tabla 377.1).

La North American CF Foundation ha publicado las directrices de posología según la edad y la ingestión de grasas (tabla 377.2). Como estos productos contienen un exceso de proteasa en comparación con la lipasa, por lo que la dosis se calcula a partir de las necesidades de lipasa. La dosis adecuada es aquella que se sigue de la reanudación del crecimiento normal y de la normalización del contenido de grasa de las heces (lo que puede verificarse con una recogida de la grasa fecal de 72 horas), así como la normalización de la consistencia y color de las deposiciones. Dado que los preparados enzimáticos carecen de elastasa, no puede usarse la elastasa fecal para confirmar la idoneidad de la TSEP. La sustitución enzimática debe fraccionarse y administrarse al comienzo y durante cada comida. Las enzimas no deberían masticarse, aplastarse ni disolverse con los alimentos, pues esto permitiría

Tabla 377.1 Productos de sustitución enzimática pancreática aprobados por la FDA para la insuficiencia pancreática exocrina*

FÁRMACO	DOSIS DISPONIBLES	COSTE (\$) [†]
LIBERACIÓN INMEDIATA		
Viokace (Allergan) ^{‡,§,}	10.440 o 20.880 unidades de lipasa ^{¶,**}	8,80
LIBERACIÓN RETARDADA		
Creon (AbbVie)	3.000, 6.000, 12.000, 24.000, o 36.000 USP unidades de lipasa ^{¶,**}	8,20
Pancreaze (Janssen)	2.600, 4.200, 10.500, 16.800, o 21.000 unidades de lipasa ^{¶,**}	8,80
Pertzye (Digestive Care)	4.000, 8.000, 16.000, o 24.000 unidades de lipasa ^{¶,**}	8,40
Zenpep (Allergan)	3.000, 5.000, 10.000, 15.000, 20.000, 25.000, o 40.000 unidades de lipasa ^{¶,**}	9,60

*Los productos de pancrelipasa no son intercambiables. Todos estos productos contienen una combinación de lipasas, proteasas y amilasas de origen porcino.

[†]Coste de compra del mayorista aproximado para una dosis (lo más cercano posible a 35.000 unidades USP de lipasa utilizando las formulaciones disponibles) para un paciente de 70 kg. El CAM es el coste de adquisición del mayorista, o el precio del fabricante publicado a los mayoristas; el CAM representa los precios de catálogo o de lista publicados y puede que no corresponda al precio transaccional real. Fuente: AnalySource Monthly. Cinco de septiembre de 2017. Reimpresa de First Databank, Inc. Todos los derechos reservados. ©2017. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy/.

[‡]Viokace solo está aprobado para su uso en adultos.

[§]Debería utilizarse en combinación con un inhibidor de la bomba de protones para maximizar la absorción en el duodeno.

^{||}Aprobado por la FDA solo para el tratamiento de adultos con IPE debido a pancreatitis crónica o pancreatectomía.

[¶]No debería triturarse ni masticarse.

^{**}Las cápsulas pueden abrirse y el contenido espolvorearse en un alimento ácido suave ($\text{pH} \leq 4,5$) como la compota de manzana.

De The Medical Letter: Pancreatic enzyme replacement products, *Med Lett* 59(1531):170, 2017.

Tabla 377.2 Terapia de sustitución enzimática pancreática: declaración de consenso de la North American CF Foundation

Lactantes (hasta 12 meses)	2.000-4.000 U de lipasa/120 ml de leche materna o fórmula
12 meses-4 años	1.000 U de lipasa/kg/comida inicialmente, ajustando la dosis a la respuesta
Niños mayores de 4 años y adultos	500 U de lipasa/kg/comida inicialmente, hasta un máximo de 2.500 unidades de lipasa/kg/comida o 10.000 unidades de lipasa/kg/día o 4.000 unidades de lipasa/g de grasa ingerida por día

MÁS: la mitad de la dosis de la comida estándar administrada con los tentempiés.

que el ácido gástrico penetrase en el recubrimiento entérico y las destruyese. Las enzimas también deben administrarse con los tentempiés, que contienen grasas. Si los suplementos enzimáticos se administran a dosis superiores a las recomendadas no mejoran la absorción, pueden retrasar el crecimiento y provocar una colopatía fibrosante (v. más adelante).

Un problema importante ha sido la ingestión de enzimas por los lactantes. La importancia de una ingestión enzimática correcta en los lactantes y los niños es obvia, pero puede resultar difícil alimentar al lactante con microesferas, aunque sean muy pequeñas. Las microesferas con cubierta entérica pueden mezclarse con puré de manzana para su administración por boca o aplastadas para administrarlas por sonda. Los pacientes tratados de esta forma consiguen ganar peso y crecimiento estatural. Se han desarrollado

enzimas pancreáticas preparadas específicamente para los lactantes y los niños pequeños con gránulos de menor tamaño.

El tratamiento de la IP exocrina mediante sustitución enzimática oral suele corregir la malabsorción proteica, pero la esteatorrea es difícil de corregir por completo. Los factores que contribuyen a la malabsorción son una dosificación inadecuada, una cronología incorrecta de las dosis en relación al consumo de alimentos o del vaciamiento gástrico, la inactivación de la lipasa por el ácido gástrico, y la observación de que la *quimotripsina* en el preparado enzimático digiere e inactiva la *lipasa*.

Cuando no se consigue una absorción adecuada de la grasa, la neutralización de la secreción ácida gástrica con un agente bloqueante de los receptores H_2o , con más frecuencia, con un inhibidor de la bomba de protones disminuye la inactivación de la enzima con el ácido del estómago y mejora el paso de lipasa al intestino. El recubrimiento entérico de los preparados también protege la lipasa de la inactivación por el ácido.

Los efectos no deseados del TSEP consisten en reacciones alérgicas y litiasis renal. La colopatía fibrosante, que es una fibrosis y estenosis colónica, aparece a los 7-12 meses después de una sobredosis grave de TSEP.

Los pacientes con IP requieren suplementos de vitaminas liposolubles, debido a la malabsorción leve-moderada continua que se produce a pesar del TSEP.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 378

Pancreatitis

378.1 Pancreatitis aguda

Steven L. Werlin y Michael Wilschanski

La pancreatitis aguda (PA) es la enfermedad pancreática más habitual en los niños y su frecuencia está aumentando. En la actualidad, se suelen ver al menos 50 casos anuales en los grandes centros pediátricos. En los niños, las lesiones contusas abdominales, las enfermedades multisistémicas como el síndrome urémico hemolítico y la enfermedad intestinal inflamatoria, los cálculos biliares o la microlitiasis (barro biliar) y la toxicidad farmacológica son las etiologías más frecuentes. Aunque muchos fármacos y toxinas pueden causar PA en personas susceptibles, en los niños, el ácido valproico, la l-asparaginasa, la 6-mercaptopurina y la azatioprina son las causas más comunes de pancreatitis inducida por fármacos. En los adolescentes, deberá tenerse en cuenta el alcohol. Otros casos se producen después de un trasplante de órganos o se deben a infecciones y trastornos metabólicos, así como a mutaciones de genes de susceptibilidad (v. cap. 378.1). Solo el 10-20% de los casos son idiopáticos (tabla 378.1).

Después de una alteración inicial, como una desestructuración u obstrucción de los conductos, se produce una activación prematura del tripsinógeno para formar tripsina en la célula acinar. A continuación, la tripsina activa otras proenzimas pancreáticas, lo que causa una autodigestión, una mayor activación enzimática y la liberación de proteasas activas. Las hidrolasas lisosómicas comparten su localización con las proenzimas pancreáticas en las células acinares. Se produce una pancreatasis (concepto similar a la colestasis), con una síntesis continua de enzimas. La lecitina se activa por la fosfolipasa A2 y la transforma en lisolecitina tóxica. La fosfolipasa es una sustancia inestable y puede ser activada por cantidades mínimas de tripsina. Después de la agresión inicial se produce una liberación de citocinas y otros mediadores proinflamatorios.

El páncreas sano está protegido de la autodigestión por proteasas pancreáticas que son sintetizadas como proenzimas inactivas, enzimas digestivas que son segregadas dentro de los gránulos secretores a un pH de 6,2 y con una concentración baja de calcio, lo que minimiza la actividad de la tripsina, la presencia de inhibidores de la proteasa en el páncreas, tanto en el citoplasma como en los gránulos de cimógeno, así como por enzimas que son segregadas directamente al interior de los conductos.

Desde el punto de vista histopatológico el edema intersticial aparece rápidamente. Despues, a medida que avanza la pancreatitis, se desarrolla

Tabla 378.1 Etiología de las pancreatitis aguda y recidivante infantiles

FÁRMACOS Y TOXINAS	OBSTRUCTIVAS
<ul style="list-style-type: none"> • Ácido valproico • Alcohol • 5-Aminosalicíticos • Arabinósido de citosina • Azatioprina • Cáñabis • Carbamazepina • Cimetidina • Corticoides • Dapsone • Didanosina • Enalapril • Eritromicina • Estrógenos • Furosemida • Hidrocarburos volátiles • Interferón α • Intoxicación por organofosforados • Isoniazida • L-Asparaginasa • Lamivudina • Lisinopril • 6-Mercaptopurina • Mesalamina • Metildopa • Metronidazol • Octreotida • Péptido-1 similar a glucagón • Pentamidina • Procainamida • Retrovirales: DDC, DDI, tenofovir • Rifampicina • Sobredosis de paracetamol • Sulfonamidas: sulfasalazina, trimetoprima/sulfametoaxazol • Sulindaco • Tetraciclina • Tiazidas • Venenos (araña, escorpión, lagarto monstruo de Gila) • Vincristina 	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalías de los conductos pancreáticos • Ascariasis • Coledococele • Colelitiasis, microlitiasis y coledocolitiasis (cálculos o barro biliar) • Complicación de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) • Disfunción del esfínter de Oddi • Enfermedad ampular • Malformaciones de las vías biliares • Páncreas divisum • Postoperatorio • Quiste de duplicación • Quiste del colédoco • Tumor
GENÉTICAS	ENFERMEDADES SISTÉMICAS
<ul style="list-style-type: none"> • Gen de la fibrosis quística (<i>CFTR</i>) • Gen de la quimotripsina C (<i>CTRC</i>) • Gen del inhibidor de la tripsina (<i>SPINK1</i>) • Gen del tripsinógeno catiónico (<i>PRSS1</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Acidemia orgánica • Colagenosis vasculares • Diabetes mellitus • Enfermedad de Crohn • Enfermedad de Kawasaki • Hemocromatosis • Hiperlipidemia: tipo I, IV, V • Hiperparatiroidismo/hipercalcemia • Insuficiencia renal • Lipodistrofia parcial congénita • Lupus eritematoso sistémico • Malnutrición • Panarteritis nudosa • Pancreatitis autoinmunitaria (enfermedad sistémica relacionada con IgG4) • Púrpura de Henoch-Schönlein • Síndrome hemolítico urémico • Trasplante de médula ósea, corazón, hígado, riñón y páncreas • Traumatismo craneal • Tumor cerebral • Úlcera péptica • Vasculitis • Veneno de escorpión
INFECCIOSAS	TRAUMÁTICAS
<ul style="list-style-type: none"> • Ascariasis • Enterovirus • Fiebre tifoidea • Gripe A, B • Hepatitis A, B • Leptospirosis • <i>Mycoplasma</i> • Paludismo • Parotiditis • Rabia • Rubéola • Sarampión • Shock séptico • Síndrome de Reye: varicela, gripe B • Virus Coxsackie B • Virus ECHO • Virus de Epstein-Barr • Virus herpes 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotermia • Lesión contusa • Maltrato infantil • Quemaduras • Traumatismo quirúrgico • Yeso corporal total

una necrosis localizada y confluente, ruptura de los vasos sanguíneos con hemorragia y puede aparecer una respuesta inflamatoria dentro del peritoneo.

El diagnóstico de pancreatitis en niños se realiza cuando 2 de los 3 siguientes criterios están presentes: dolor abdominal, amilasa sérica y/o actividad de lipasa al menos 3 veces mayor que el límite superior de la normalidad, y datos característicos en las pruebas de imagen compatibles con PA.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gravedad de PA en los niños se ha definido por un comité de consenso.

Pancreatitis aguda leve: PA que no se asocia a insuficiencia orgánica, complicaciones locales o sistémicas y que suele resolverse en la primera semana tras la presentación. Es la forma más frecuente de PA pediátrica.

El paciente con PA tiene dolor abdominal moderado o intenso, vómitos persistentes y posiblemente fiebre. El dolor es epigástrico o situado en cualquier hipocondrio y continuo, lo que a menudo hace que el niño adopte una postura antiálgica con flexión de las caderas y rodillas, sentado en posición errecta o tumbado sobre uno de los lados. Se encuentra mal, irritable, y tiene un aspecto crítico. El abdomen puede estar distendido y sensible a la palpación, en la que, a veces, se detecta una masa. En las primeras 24-48 horas aumenta la intensidad del dolor, los vómitos también empeoran y puede ser necesario ingresar al niño para fluidoterapia, corrección electrolítica y analgesia. No hay insuficiencia orgánica y las pruebas de imagen no muestran necrosis peripancreática o pancreática. El pronóstico en cuanto a la recuperación completa es excelente en los casos agudos no complicados después de 4-7 días.

Pancreatitis aguda moderadamente grave: PA con insuficiencia/disfunción orgánica transitoria (<48 h de duración) o desarrollo de complicaciones locales o sistémicas, como agravamiento de una enfermedad concurrente diagnosticada con anterioridad (p. ej., enfermedad pulmonar o renal). Las pruebas de imagen pueden mostrar una necrosis (peri-)pancreática estéril. El pronóstico para estos pacientes también es excelente, pero la recuperación puede ser prolongada.

Pancreatitis aguda grave: PA con desarrollo de disfunción orgánica que persiste más de 48 h. La insuficiencia orgánica persistente puede ser única o múltiple. La PA grave es infrecuente en la infancia. Es una enfermedad potencialmente mortal y que conduce a un estado crítico, con náuseas intensas, vómitos y dolor abdominal que pueden acompañarse de shock, fiebre alta, ictericia, ascitis, hipocalcemia y derrame pleural. A veces se observa una coloración azulada periumbilical (signo de Cullen) o en los flancos (signo de Grey Turner). El páncreas se necrosa y puede transformarse en una masa hemorrágica inflamatoria. La mortalidad, que ronda el 20%, se asocia con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con insuficiencia multiorgánica: shock, insuficiencia renal, síndrome de dificultad respiratoria aguda, coagulación intravascular diseminada, hemorragia digestiva e infección sistémica o intraabdominal. El porcentaje de necrosis observada en la TC y la ausencia de realce del tejido pancreático en la TC (sugestiva de necrosis) pueden predecir la gravedad de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de PA suele consistir en la determinación de la actividad sérica de la amilasa y de la lipasa. En la actualidad, se considera que la lipasa sérica es la prueba de elección para la PA, pues es más específica que la amilasa para la enfermedad pancreática inflamatoria y debería determinarse cuando se sospeche una pancreatitis. La lipasa sérica se eleva en 4-8 horas, alcanza un máximo a las 24-48 horas y permanece elevada 8-14 días más que la amilasa sérica. Una lipasa sérica mayor de 7 veces el límite superior de referencia obtenida en las primeras 24 h de la presentación puede predecir una evolución grave. La lipasa sérica puede elevarse en enfermedades no pancreáticas. Durante los primeros 4 días se observa una elevación característica de los niveles séricos de amilasa. Existe una serie de procesos que también pueden causar hiperamilasemia sin pancreatitis (tabla 378.2). El aumento de la amilasa salival puede hacer que el médico diagnostique por error una pancreatitis en un niño con dolor abdominal, pero el laboratorio puede separar las isoenzimas de amilasa en las fracciones pancreática y salival. El 10-15% de los pacientes presenta unos niveles séricos iniciales de amilasa normales.

En la PA también pueden producirse otras alteraciones de laboratorio, como hemoconcentración, coagulopatía, leucocitosis, hiperglucemia, glucosuria, hipocalcemia, aumento de la γ -glutamil transpeptidasa e hiperbilirrubinemia.

Los hallazgos en las radiografías de tórax y abdomen pueden ser inespecíficos como atelectasia, infiltrados basales, elevación del hemidia-

Tabla 378.2

Diagnóstico diferencial de la hiperamilasemia

ENFERMEDADES PANCREÁTICAS

- Pancreatitis crónica o aguda
- Complicaciones de la pancreatitis (seudoquiste, ascitis, absceso)
- Pancreatitis facticia

PATOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

- Parotiditis (virus de la parotiditis, *Staphylococcus aureus*, citomegalovirus, VIH, virus de Epstein-Barr)
- Sialadenitis (cálculo, radiación)
- Trastornos alimentarios (anorexia nerviosa, bulimia)

PATOLOGÍA INTRAABDOMINAL

- Enfermedades del árbol biliar (colelitiasis)
- Perforación de úlcera péptica
- Peritonitis
- Obstrucción intestinal
- Apendicitis

ENFERMEDADES SISTÉMICAS

- Acidosis metabólica (diabetes mellitus, shock)
- Insuficiencia renal, trasplante renal
- Quemaduras
- Embarazo
- Medicamentos (morphina)
- Traumatismo craneal
- Circulación extracorpórea

fragma, derrame pleural izquierdo (rara vez derecho), derrame pericárdico y edema pulmonar. En la radiografía de abdomen puede aparecer un asa centinela, dilatación del colon transverso (signo de amputación), ileo, calcificación pancreática (en caso de episodio recidivante), borramiento de los márgenes del psoas izquierdo, un seudoquiste, opacidad abdominal difusa (ascitis) y burbujas peripancreáticas de aire extraluminal.

La TC tiene un papel destacado en el diagnóstico y seguimiento de los niños con pancreatitis. Es posible encontrar un aumento del tamaño del páncreas, un páncreas hipoecoico, edematoso y ecotransparente, masas pancreáticas, colecciones líquidas y abscesos (fig. 378.1). Las pruebas de imagen normales en el momento del diagnóstico no son infrecuentes. En adultos, los hallazgos de la TC son la base de un sistema pronóstico ampliamente aceptado (tabla 378.3). La ecografía es más sensible que la TC para el diagnóstico de colelitiasis. La colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) son esenciales para investigar la pancreatitis recurrente, una pancreatitis que no se resuelve, así como las enfermedades asociadas a patología de la vesícula biliar. La ecografía endoscópica ayuda también a visualizar el sistema pancreatobiliar. Las complicaciones de la PA se enumeran en la tabla 378.4.

TRATAMIENTO

Con el tratamiento médico se pretende aliviar el dolor y restaurar la homeostasis metabólica. Se debe administrar analgesia en dosis adecuadas. Hay que restablecer y mantener el balance hídrico, electrolítico y mineral. En los enfermos con vómitos resulta útil la aspiración nasogástrica. La alimentación precoz disminuye la tasa de complicaciones y la duración de la hospitalización. Mientras el paciente vomite, debe ser mantenido en dieta absoluta. La recuperación suele ser completa a los 4-5 días.

Los antibióticos profilácticos no se recomiendan, pero se usan antibióticos para tratar una necrosis pancreática infectada. Hay que suprimir la secreción de ácido gástrico con inhibidores de la bomba de protones. La alimentación enteral por vía oral, sonda nasogástrica o sonda nasoyeyunal (en los casos graves o en los que no toleran las alimentaciones orales o nasogástricas) a los 2-3 días del comienzo reduce la duración de la hospitalización, la tasa de complicaciones y la supervivencia en pacientes adultos con PA grave. En los niños, rara vez es necesario el tratamiento quirúrgico de la PA no traumática; en caso de realizarse, puede consistir en el drenaje del material necrótico o de los abscesos. El tratamiento endoscópico para la coledocolitiasis, las estenosis ductales y para el drenaje de las colecciones líquidas es el estándar de asistencia cuando está indicado.

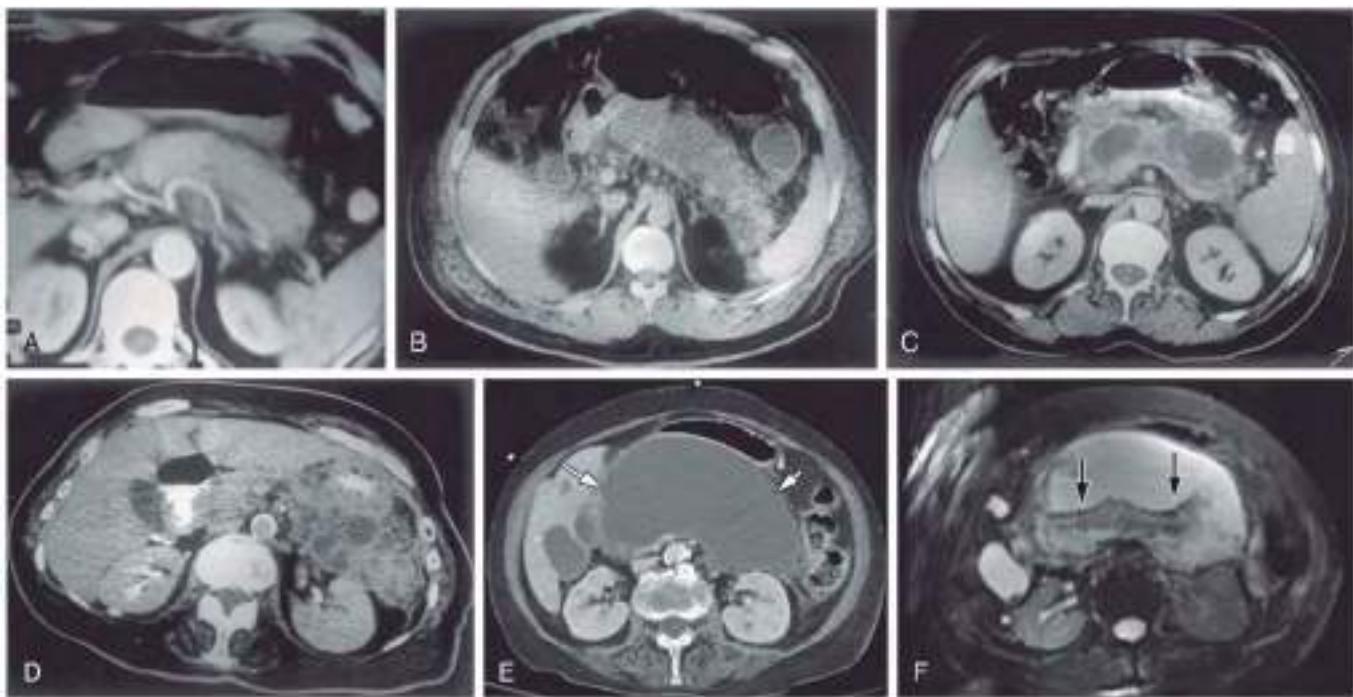


Fig. 378.1 Aspecto de la pancreatitis en la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM). **A**, Pancreatitis aguda leve. TC helicoidal de fase arterial. Aumento de tamaño difuso del páncreas sin acumulación de líquido. **B**, Pancreatitis aguda grave. El parénquima pancreático no realza debido a la necrosis de todo el páncreas. **C**, Sudoquiste pancreático. Se observa una colección líquida redondeada con una cápsula delgada en el epiplón menor. **D**, Pancreatitis aguda grave y formación de un absceso peripancreático. Se observa la formación de un absceso peripancreático en el espacio peripancreático y pararenal anterior izquierdo. **E**, Necrosis pancreática. Se observa una colección con atenuación líquida bien definida en el lecho pancreático (flechas blancas) en la imagen de TC con contraste. **F**, La misma colección tiene un aspecto más complejo en la imagen de RM potenciada en T2. Los detritos internos y el tejido necrótico se observan mejor debido al mayor contraste de los tejidos blandos de la RM (flechas negras). (**A-D**, De Elmas N: The role of diagnostic radiology in pancreatitis, Eur J Radiol 38[2]:120–132, 2001, Figs. 1, 3b, 4a y 5. **E y F**, De Soakar A, Rabinowitz CB, Sahani DV: Cross-sectional imaging in acute pancreatitis, Radiol Clin North Am 45[3]:447–460, 2007, Fig. 14.)

Tabla 378.3 Definiciones revisadas de las características morfológicas de la pancreatitis aguda

PANCREATITIS EDEMATOSA INTERSTICIAL	SEUDOQUISTE PANCREÁTICO
Inflamación aguda de los tejidos del parénquima pancreático y peripancreático pero sin necrosis tisular reconocible	Colección encapsulada de líquido con una pared inflamatoria bien definida, habitualmente fuera del páncreas, con escasa o nula necrosis. Suele producirse más de 4 semanas después del inicio de una pancreatitis edematosa intersticial
<ul style="list-style-type: none"> Criterios de TCRC <ul style="list-style-type: none"> Realce del parénquima pancreático con el contraste intravenoso Ausencia de necrosis peripancreática 	<ul style="list-style-type: none"> Criterios de TCRC <ul style="list-style-type: none"> Bien circunscrito; habitualmente redondo u oval Densidad líquida homogénea Ausencia de componente no líquido Pared bien definida que está totalmente encapsulada La maduración suele requerir más de 4 semanas tras el inicio de la pancreatitis aguda; se produce después de una pancreatitis edematosa intersticial
PANCREATITIS NECROTIZANTE	COLECCIÓN NECRÓTICA AGUDA
Inflamación asociada con necrosis del parénquima pancreático y/o peripancreática	Colección que contiene cantidades variables de líquido y de necrosis asociadas con pancreatitis necrotizante; la necrosis puede incluir el parénquima pancreático y/o el tejido peripancreático
<ul style="list-style-type: none"> Criterios de TCRC <ul style="list-style-type: none"> Ausencia de realce del parénquima peripancreático con el contraste intravenoso Presencia de hallazgos de necrosis peripancreática 	<ul style="list-style-type: none"> Criterios de TCRC Se produce solo en el contexto de una pancreatitis aguda necrotizante Densidad heterogénea y no líquida de grados diversos en distintas localizaciones (algunas se visualizan homogéneas en una fase precoz de su evolución) Ausencia de pared definible que encapsule la colección Intrapancreática y/o extrapancreática
ACUMULACIÓN AGUDA DE LÍQUIDO PERIPANCREÁTICO	NECROSIS TABICADA
Líquido peripancreático asociado con pancreatitis edematosa intersticial sin necrosis peripancreática asociada. Se aplica solo a áreas donde se observa líquido peripancreático en las primeras 4 semanas tras el inicio de pancreatitis edematosa intersticial y sin las características de un sodoquiste	Colección encapsulada y madura de necrosis pancreática y/o peripancreática que ha desarrollado una pared inflamatoria bien definida. Suele producirse más de 4 semanas después del inicio de una pancreatitis necrotizante
<ul style="list-style-type: none"> Criterios de TCRC <ul style="list-style-type: none"> Se produce en el contexto de una pancreatitis edematosa intersticial Colección homogénea con densidad líquida Confinada por los planos fasciales peripancreáticos normales Ausencia de pared definible que encapsule la colección Adyacente al páncreas (ausencia de extensión intrapancreática) 	<ul style="list-style-type: none"> Criterios de TCRC <ul style="list-style-type: none"> Heterogénea con densidad líquida y no líquida, con localizaciones diversas (algunas se pueden visualizar homogéneas) Pared bien definida que está totalmente encapsulada Intrapancreática y/o extrapancreática La maduración suele necesitar 4 semanas tras el inicio de la pancreatitis aguda necrotizante

Tabla 378.4 Complicaciones de la pancreatitis aguda**LOCALES**

Seudoquistes

Necrosis estéril

Necrosis infectada

Absceso

Hemorragia digestiva

- Relacionada con pancreatitis
- Rotura de la arteria esplénica o de seudoaneurisma de la arteria esplénica
- Rotura de la vena esplénica
- Rotura de la vena porta
- Trombosis de la vena esplénica causante de hemorragia por varices gastroesofágicas
- Hemorragia de seudoquiste o de absceso
- Hemorragia posnecrosectomía

No relacionadas con pancreatitis

- Desgarro de Mallory-Weiss
- Gastropatía alcohólica
- Gastropatía de la mucosa relacionada con el estrés

Complicaciones esplénicas

- Infarto
- Rotura
- Hematoma
- Trombosis de la vena esplénica

Fistulización a u obstrucción del intestino delgado o del colon

Hidronefrosis

SISTÉMICAS

Insuficiencia respiratoria

Insuficiencia renal

Shock

Hiperglucemia

Hipocalcemia

Coagulación intravascular diseminada

Necrosis grasa (nódulos subcutáneos)

Retinopatía

PSICOSIS

De Tenner S, Steinberg WM: Acute pancreatitis. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier (Box 58.7, p. 991).

PRONÓSTICO

Los niños con PA leve presentan un buen pronóstico y se recuperan en 4-5 días. Cuando la pancreatitis se asocia con traumatismo o enfermedad sistémica, el pronóstico suele depender del cuadro médico asociado.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

378.2 Pancreatitis aguda recidivante y crónica

Steven L. Werlin y Michael Wilschanski

La pancreatitis aguda recidivante (PAR) se define como ≥2 episodios distintos de PA con normalización de las enzimas a su valor basal entre ellos. La pancreatitis crónica (PC) se define como la presencia de dolor abdominal típico más hallazgos de imagen característicos (incluidas calcificaciones pancreáticas, inflamación y fibrosis), o insuficiencia exocrina más hallazgos de imagen, o insuficiencia endocrina más hallazgos de imagen. La mayoría de los niños con PC describen una historia de PAR y tienden a ser mayores en el momento del diagnóstico en comparación con los niños con PAR, lo que sugiere que la PAR y la PC son un continuum de enfermedad.

La PAR y la PC en los niños suelen deberse a mutaciones genéticas o a anomalías congénitas de los conductos pancreáticos o biliares ([tablas 378.5 y 378.6](#)). Las mutaciones del gen *PRSS1* (tripsinógeno catiónico) localizado en el brazo largo del cromosoma 7, del gen *SPINK1* (inhibidor de la tripsina pancreática) localizado en el cromosoma 5, del gen de la fibrosis quística (*CFTR*) y de la quimotripsina C (*CTRC*) pueden provocar PC ([fig. 378.2](#)).

Tabla 378.5 Factores que contribuyen a la etiología de la pancreatitis crónica

	N.º (%)*
Pacientes con pancreatitis crónica que tienen antecedentes de ≥1 episodios de pancreatitis aguda	73 (96)
Factores de riesgo de pancreatitis	
Genéticos	51 (67)
<i>PRSS1</i>	33 (43)
<i>SPINK1</i>	14 (19)
<i>CFTR</i>	11 (14)
<i>CTRC</i>	2 (3)
Autoinmunitarios	3 (4)
Obstructivos	25 (33)
Páncreas divisum	15 (20)
Disfunción del esfínter de Oddi	1 (1)
Colelitiasis	3 (4)
Defecto de unión del conducto pancreático	2 (3)
Obstrucción del conducto pancreático	1 (1)
Otros	5 (7)
Tóxicos/metabólicos	8 (11)
Alcohol (determinado por el médico)	1 (1)
Tabaquismo pasivo (exposición)	3 (4)
Hiperlipidemia	1 (1)
Fármacos	1 (1)
Enfermedades metabólicas	1 (1)
Otros	1 (1)
Ninguno citado	8 (11)

*El total supera el 100% porque algunos niños tienen más de 1 factor.

De Schwarzenberg SJ, Bellin M, Husain SZ, et al: Pediatric chronic pancreatitis is associated with genetic risk factors and substantial disease burden, *J Pediatr* 166:890-896, 2015 (Table II, p. 892).

Tabla 378.6 Clasificación de la pancreatitis crónica

PANCREATITIS CALCIFICANTE CRÓNICA	PANCREATITIS OBSTRUCTIVA CRÓNICA	PANCREATITIS SENSIBLE A CORTICOIDEOS
Alcohol	Estenosis	Pancreatitis autoinmune
Tabaquismo	Traumatismo contuso	Tipo 1
Genética	Endoprótesis endoscópica	Tipo 2 (PCDI)
Idiopática	Pancreatitis aguda	
Inicio juvenil	Estenosis anastomótica	
Tropical	Tumor	
	Adenocarcinoma	
	NMPI	
	Cistoadenoma seroso, tumor de células de los islotes	

PCDI, pancreatitis centroductal idiopática; NMPI, neoplasia mucinosa papilar intraductal.

De Majumder S, Chari ST: Chronic pancreatitis, *Lancet* 387:1957-1966, 2016 (Fig. 1, p. 1958).

El tripsinógeno catiónico tiene un sitio de escisión sensible a la tripsina. La pérdida de este sitio de escisión en la proteína patológica permite una activación descontrolada del tripsinógeno a tripsina, que causa una autodigestión del páncreas. Las mutaciones del gen *PRSS1* actúan de un modo autosómico dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable. Los síntomas suelen comenzar en la 1.^a década, pero suelen ser leves al principio. Aunque se produce la recuperación espontánea de cada episodio en 4-7 días, cada



Fig. 378.2 Pancreatitis crónica. Tomografía computarizada que muestra calcificación en la cabeza del páncreas (flecha negra) y dilatación del conducto pancreático (flecha blanca) en un paciente de 12 años. (Por cortesía del Dr. Janet Reid. De Wyllie R, Hyams JS, editors: Pediatric gastrointestinal and liver disease, ed 3, Philadelphia, 2006, WB Saunders.)

vez son más graves. La pancreatitis hereditaria puede diagnosticarse por la presencia de la enfermedad en generaciones sucesivas de una familia. Una evaluación durante los intervalos asintomáticos puede ser infructuosa hasta que se desarrollan calcificaciones, seudoquistes o insuficiencia pancreática exocrina y endocrina (fig. 378.3; v. fig. 378.2). La PC es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer pancreático. Se han descrito múltiples mutaciones del gen *PRSS1* asociadas con pancreatitis hereditaria.

El inhibidor de la tripsina actúa como un mecanismo infalible para prevenir la autoactivación descontrolada de la tripsina. Las mutaciones en el gen *SPINK1* se han asociado a pancreatitis recidivante o PC. En las mutaciones del gen *SPINK1* se pierde este mecanismo infalible; este gen puede ser modificador y no el factor etiológico directo.

Las mutaciones del gen de la fibrosis quística (*CFTR*), que causa fibrosis quística con suficiencia pancreática o que no suele producir enfermedad pulmonar, pueden causar una PC, debido posiblemente a obstrucción ductal. Los pacientes con genotipos asociados a efectos fenotípicos leves corren más riesgo de desarrollar pancreatitis que aquellos con genotipos asociados a fenotipos moderados a graves.

Una mutación del gen de la quimotripsina C, que origina una pérdida de función, también puede causar pancreatitis recidivante. Las indicaciones para las pruebas genéticas son los episodios recurrentes de PA, PC, antecedentes familiares de pancreatitis o pancreatitis inexplicada en niños.

Otras enfermedades que se asocian a pancreatitis crónica recidivante son la hiperlipidemia (de tipos I, IV y V), el hiperparatiroidismo y la ascariasis. Antes se pensaba que la mayoría de los casos de pancreatitis recidivante en la infancia eran idiopáticos; con el descubrimiento de familias de genes asociadas con la pancreatitis recurrente esto ha cambiado. Las anomalías congénitas de los sistemas ductales, como el páncreas divisum, son más frecuentes de lo que se creía antes.

La pancreatitis autoinmune (PAI) suele manifestarse con ictericia, dolor abdominal y pérdida de peso. El páncreas suele aparecer aumentado de tamaño y es hipodenso en la TC. La patogenia se desconoce. El **tipo I** es una enfermedad sistémica y se asocia a valores séricos altos de IgG4. Además de la pancreatitis en la enfermedad de tipo 1, el paciente puede tener fibrosis retroperitoneal, inflamación orbitaria, aortitis, colangitis esclerosante, vasculitis cutánea, fibrosis pulmonar y sialoadenitis. Estas manifestaciones extrapancreáticas también pueden estar presentes en ausencia de pancreatitis (tabla 378.7). La biopsia tisular muestra fibrosis, plasmocitosis y una tinción positiva para IgG4; la concentración de IgG4 no siempre está elevada.

El **tipo 2** se limita a una afectación difusa o focal exclusivamente del páncreas. La concentración de IgG4 es normal. *Ambos tipos responden a los corticoides*. Los niños con PAI suelen tener el tipo 2.

La pancreatitis tropical juvenil es la forma más frecuente de PC en los países ecuatoriales en vías de desarrollo. La máxima prevalencia se encuentra en el estado indio de Kerala. La pancreatitis tropical se produce durante la etapa final de la infancia o al comienzo de la edad adulta y se manifiesta con dolor abdominal y una insuficiencia pancreática irreversible, seguida de diabetes mellitus en 10 años. Los conductos pancreaticos están obstruidos con secreciones condensadas, que después pueden calcificarse. Esta afección se asocia con mutaciones del gen *SPINK* en el 50% de los casos.

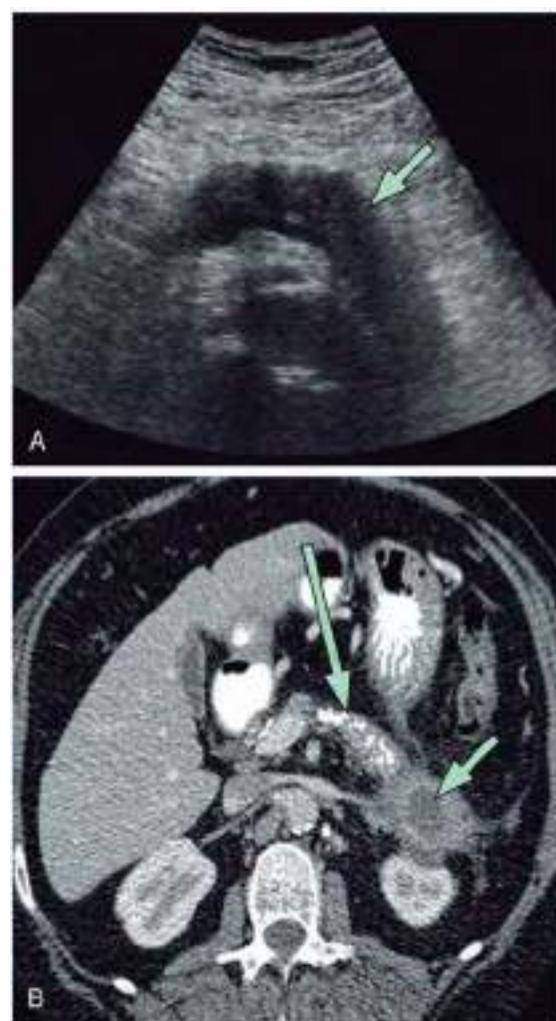


Fig. 378.3 Ejemplos de ecografía y de imágenes con multidetector en pacientes con pancreatitis crónica. **A**, Ecografía transabdominal que muestra un páncreas hipoecoico y con tumefacción uniforme (flecha), típico de pancreatitis autoinmunitaria. **B**, TC multidetector que muestra cálculos pancreaticos en un páncreas atrófico (flecha larga) y un seudoquiste en la cola del páncreas (flecha corta). (De Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ: Chronic pancreatitis, Lancet 377:1184-1197, 2011, Fig. 5, p. 1191.)

Se debe realizar una valoración diagnóstica exhaustiva en todos los niños que sufren más de un episodio de pancreatitis. Es necesario determinar los niveles séricos de los lípidos, del calcio y del fósforo, examinar las heces en busca de áscaris y realizar una prueba de sudor. La radiografía simple de abdomen puede mostrar la presencia de calcificaciones pancreaticas, mientras que la ecografía o la TC abdominales son útiles para identificar la presencia de un seudoquiste. Hay que explorar el árbol biliar para descartar la existencia de litiasis. Después del consejo genético se puede realizar la evaluación de los genotipos de *PRSS1*, *SPINK1*, *CFTR* y *CRTC*. Las pruebas electrofisiológicas, como la medición de la diferencia de potencial nasal, se pueden recomendar cuando el diagnóstico de fibrosis quística no está claro.

La CPRM y CPRE son técnicas que se emplean para definir la anatomía de la glándula y son imprescindibles siempre que se plantea la cirugía. La CPRM es la prueba de elección cuando no se prevé la realización de un tratamiento endoscópico y debería efectuarse como parte de la evaluación de cualquier niño con pancreatitis idiopática que no remita o que recidive, así como en los pacientes con un seudoquiste antes del drenaje. En estos casos puede detectarse un defecto anatómico que haya pasado desapercibido con anterioridad, y que puede requerir una intervención endoscópica o quirúrgica. Entre los tratamientos endoscópicos hay que citar la esfinterotomía, la extracción de los cálculos, el drenaje de los seudoquistes y la inserción

Tabla 378.7

Clasificación de los trastornos crónicos actualmente identificados como parte de la enfermedad relacionada con IgG4

Pancreatitis autoinmune (pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica)
Fibrosis angiocéntrica eosinofílica (afecta a las órbitas y a las vías respiratorias altas)
Mediastinitis fibrosante
Paquimeningitis hipertrófica
Nefritis tubulointersticial hipocomplementémica idiopática con depósitos tubulointersticiales extensos
Seudotumor inflamatorio (afecta a las órbitas, los pulmones, los riñones y otros órganos)
Tumor de Küttner (afecta a las glándulas submandibulares)
Enfermedad de Mikulicz (afecta a las glándulas salivales y lagrimales)
Fibroesclerosis multifocal (suele afectar a las órbitas, la glándula tiroides, el retroperitoneo, el mediastino y otros tejidos y órganos)
Periaortitis y periarteritis
Aneurisma aórtico inflamatorio
Fibrosis retroperitoneal (enfermedad de Ormond)
Tiroditis de Riedel
Mesenteritis esclerosante
Afecciones consideradas previamente trastornos individuales y ahora identificadas como parte de la enfermedad relacionada con IgG4

De Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH: IgG4-related disease, *Lancet* 385: 1460–1471, 2015 (Panel 1, p. 1461).

de endoprótesis pancreáticas o biliares. Todos ellos permiten corregir con éxito sin cirugía trastornos que antes requerían una intervención quirúrgica. En pacientes con dolor intratable se realiza una pancreatectomía total con transfusión de células de los islotes en centros especializados.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 379

Colecciones líquidas pancreáticas

Michael Wilschanski y Steven L. Werlin

La formación de un seudoquiste pancreático es una secuela infrecuente de la pancreatitis aguda o crónica.

Un seudoquiste pancreático es una colección circunscrita de líquido rico en enzimas pancreáticas, sangre y tejido necrótico que suele localizarse en la transcavidad de los epiploones. Sigue ser una complicación de una pancreatitis, aunque en los niños se producen con frecuencia después de un traumatismo abdominal. Pueden aumentar de tamaño o extenderse en casi cualquier dirección, lo que produce una amplia variedad de síntomas (v. fig. 378.1C).

Hay que sospechar un seudoquiste pancreático cuando el episodio de pancreatitis no remita o cuando aparezca una masa después de uno de estos episodios. Suelen manifestarse con dolor, náuseas y vómitos, pero muchos pacientes están asintomáticos. Los signos más frecuentes son una masa palpable en el 50% de los pacientes e ictericia en el 10%. Otros signos son la ascitis y el derrame pleural (generalmente izquierdo).

Los seudoquistes pancreáticos pueden detectarse por ecografía transabdominal, TC, colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM), colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y ecografía endoscópica. Debido a su facilidad, disponibilidad y fiabilidad, la ecografía es la prueba de primera elección. Los estudios ecográficos seriados han demostrado que la mayoría de los seudoquistes pequeños (<6 cm) se resuelven de forma espontánea. En los pacientes con pancreatitis aguda

se suele recomendar una revisión ecográfica a las 4 semanas después de la curación del episodio agudo para valorar la posible formación de un seudoquiste.

TRATAMIENTO DE LAS COLECCIONES LÍQUIDAS Y DE LA NECROSIS

El drenaje percutáneo o endoscópico de los seudoquistes ha sustituido al drenaje quirúrgico abierto, salvo en los casos de seudoquistes recidivantes o complicados. Aunque se debe dejar que el seudoquiste madure durante 4-6 semanas antes de intentar el drenaje quirúrgico, el drenaje percutáneo o endoscópico puede realizarse antes. En algunos casos, se lleva a cabo la creación endoscópica de una quistogastrostomía. Cuando se prevé un tratamiento quirúrgico, se realiza una CPRM o una CPRE para definir las anomalías anatómicas y para ayudar al cirujano a planificar la vía de abordaje. La ecografía es útil cuando se opta por un abordaje endoscópico.

En la **pancreatitis necrotizante** existe tanto necrosis de la glándula pancreática como de la grasa peripancreática. En las fases iniciales, la colección necrótica es una mezcla de tejido semisólido y sólido. A lo largo de un periodo de 4 semanas o más, la colección se vuelve más líquida y se encapsula por una pared visible. En este momento, el proceso se denomina necrosis pancreática tabicada. Una necrosis estéril no requiere tratamiento, salvo en los casos raros que obstruyen una víscera cercana (p. ej., obstrucción duodenal, de un conducto biliar o gástrica).

El desarrollo de una necrosis *infectada* es la indicación principal para un tratamiento antibiótico de amplio espectro. La aparición de fiebre y leucocitosis, así como el aumento del dolor abdominal, sugieren una infección del tejido necrótico. La TC puede mostrar signos de burbujas aéreas en la cavidad necrótica.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 380

Tumores pancreáticos

Meghen B. Browning, Steven L. Werlin
y Michael Wilschanski

Los tumores pancreáticos pueden tener un origen endocrino o no endocrino. Los de origen endocrino comprenden los gastrinomas y los insulinomas (tabla 380.1). Estos y otros tumores funcionantes aparecen en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1) que se hereda de forma autosómica dominante. Se ha de sospechar la existencia de un tumor pancreático si se detecta una hipoglucemia acompañada de unos niveles de insulina mayores de los esperados o úlceras gástricas refractarias (síndrome de Zollinger-Ellison) (v. cap. 372). La mayoría de los gastrinomas se localiza fuera del páncreas. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica. Si no se encuentra el tumor primario o si ha metastatizado puede no ser posible la curación. En ese caso estará indicado el tratamiento con una dosis alta de un inhibidor de la bomba de protones para suprimir la secreción ácida gástrica.

Los insulinomas y la hipoglucemias hiperinsulinémica persistente de la lactancia originan una hipoglucemias sintomática, debida a mutaciones en varios genes, sobre todo *GUUD1* y *KATP*. Cuando fracasa el tratamiento médico, la pancreatectomía masiva, subtotal o total es el tratamiento de elección. Estos niños pueden desarrollar una insuficiencia pancreática y diabetes como complicación de la cirugía.

El **síndrome de la diarrea acuosa-hipopotasemia-acidosis** suele deberse a la secreción del péptido intestinal vasoactivo (VIP) por un tumor de células no-α (VIPoma) (v. tabla 367.7). Los niveles de VIP suelen aumentar en el suero, aunque no siempre. El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica del tumor. Cuando no es posible, los síntomas se pueden controlar con el acetato de octreotida (somatostatina cíclica), un análogo sintético de la somatostatina. Se han identificado también otros tumores pancreáticos que segregan diversas hormonas, entre otras glucagón, somatostatina y polipéptido pancreático. El tratamiento es la resección quirúrgica cuando sea posible.

Tabla 380.1

Síndromes asociados con tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEp)*

SÍNDROME	INCIDENCIA/10 ⁶ /AÑO	MALIGNIDAD (%)	HORMONA
Insulinoma	1-2	<10	Insulina
Gastrinoma (SZE)	0,5-1,5	60-90	Gastrina
VIPoma (síndrome de Verner-Morrison, DAHA, cólera pancreático)	0,05-0,2	>60	VIP
Glucagonoma	0,01-0,1	50-80	Glucagón
Somatostatinoma	Raro	>70	Somatostatina
GRFoma	Desconocida	>30	GH-RF
ACTHoma	Infrecuente	>95%	ACTH
TNEp secretor de PTH-rP	Raro	84%	PTH-rP
Tumor carcinoide pancreático	Raro (<1% de todos los carcinoides)	77%	Serotonina, taquicininas
TNEp secretor de renina	Raro	Desconocida	Renina
TNEp secretor de eritropoyetina	Raro	Desconocida	Eritropoyetina
TNEp secretor de hormona luteinizante	Raro	Desconocida	Hormona luteinizante
TNEp secretor de colecistocinina (CCKoma)	Raro	Desconocida	CCK

DAHA, diarrea acuosa, hipopotasemia, aclorhidria; GH-RF, factor liberador de hormona del crecimiento; PP, polipéptido pancreático; PTH-rP, proteína relacionada con la hormona paratiroidea; VIP, polipéptido intestinal vasoactivo.

*Estos síndromes también pueden estar causados por un tumor neuroendocrino gastrointestinal (carcinoide).

De Jensen RT, Norton JA, Oberg K: Neuroendocrine tumors. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, ed 10, Elsevier, 2016, Philadelphia, Table 33.1.

Los pancreatoblastomas, adenocarcinomas de páncreas, cistoadenomas y sarcomas pancreáticos son infrecuentes. Los pancreatoblastomas son los tumores pancreáticos más frecuentes en niños pequeños y son tumores embrionarios malignos que segregan α -fetoproteína y pueden contener elementos tanto endocrinos como exocrinos. Hay que valorar el uso de quimioterapia preoperatoria en aquellos tumores que no se pueden resecar en un principio. La resección puede ser curativa; se ha administrado quimioterapia citorreductora, aunque no se ha determinado su eficacia.

Los sarcomas pancreáticos primarios son muy infrecuentes, pero pueden incluir el sarcoma de Ewing, el rhabdomiosarcoma o el sarcoma indiferenciado de tejidos blandos. Se tratan con múltiples modalidades terapéuticas, como quimioterapia y resección o radiación.

El carcinoma del páncreas exocrino es un problema significativo en los adultos, y supone el 2% de los diagnósticos de cáncer y el 5% de las muertes atribuibles al mismo. Es muy raro en la infancia. Se desconoce una etiología específica. Existen diversos síndromes genéticos, como las mutaciones de los genes *PRSS1* y *MEN-1*, que pueden aumentar la incidencia del cáncer de páncreas en la edad adulta. El tumor seudopapilar sólido del páncreas, denominado también tumor de Frantz, es un carcinoma pancreático más indolente que suele observarse en mujeres adolescentes y adultas jóvenes. Los síntomas de presentación típicos son dolor o masa abdominal e ictericia. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica total. El pronóstico es muy bueno.

Las lesiones pancreáticas de la **enfermedad de von Hippel-Lindau** suelen ser benignas y quísticas. Los cistoadenomas, adenocarcinomas familiares y tumores de las células de los islotes son menos comunes. Se han descrito metástasis; sin embargo, aún no se recomienda la terapia citorreductora tras la resección quirúrgica. La TC sugiere el diagnóstico.

El pronóstico es bueno tras la resección completa de los tumores endocrinos, pero malo en el caso de los sarcomas y carcinomas, excepto en subtipos raros. Los niños que sobreviven a una pancreatectomía parcial o completa pueden presentar una reserva pancreática endocrina y exocrina disminuida.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Sección 6

El hígado y el sistema biliar

Capítulo 381

Morfogénesis del hígado y de las vías biliares

Stacey S. Huppert y William F. Balistreri

Las tres capas germinales embrionarias (endodermo, mesodermo y ectodermo) se generan durante las primeras fases del proceso embrionario de formación de la gástrula. El hígado y las vías biliares se originan a partir de células del endodermo del intestino anterior en su parte ventral y su desarrollo se puede dividir en tres procesos distintos (fig. 381.1). En primer lugar, mecanismos desconocidos determinan que el endodermo de la parte ventral del intestino anterior adquiera la *competencia* para recibir las señales originadas en el mesodermo cardiaco. Estas señales, que adoptan la forma de diversos factores de crecimiento fibroblásticos y de proteínas morfogenéticas del hueso, condicionan la *especificación* de las células que poseen el potencial para formar el hígado y activan genes específicos de este. Durante este período de decisión del destino hepático, varios factores de transcripción «pioneros», como *Foxa* y *Gata4*, se unen a lugares de unión específicos en la cromatina compactada, abren la estructura local de la cromatina y marcan determinados genes como competentes. No obstante, dichos genes solo se expresarán si están correctamente inducidos por factores de transcripción adicionales. A continuación, las células recién especificadas se separan del endodermo del intestino anterior en su parte ventral y emigran sobre la 4.^a semana de gestación humana en dirección craneal y ventral hacia el septum transversum para empezar la *morfogénesis* hepática.

El crecimiento y el desarrollo del hígado recién formado exigen la interacción con las células endoteliales. Ciertas proteínas son importantes para el desarrollo del hígado en modelos animales (tabla 381.1). Además de estas proteínas, el microARN, que consta de pequeños ARN monocatenarios no

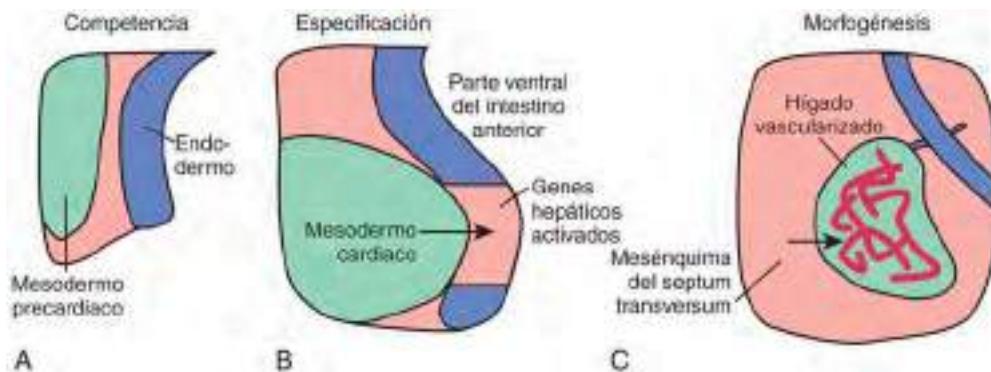


Fig. 381.1 Procesos implicados en el desarrollo precoz del hígado. **A**, El endodermo de la parte ventral del intestino anterior adquiere la competencia para recibir señales originadas en el mesodermo cardiaco. **B**, Células específicas del endodermo de la parte ventral del intestino anterior sufren un proceso de especificación y activación de genes específicos del hígado bajo la influencia de las señales del mesodermo. **C**, Esta morfogénesis hepática se inicia a medida que las células recién especificadas emigran hacia el septum transversum bajo la influencia de moléculas de señalización y de la matriz extracelular liberada por células mesenquimatosas del septum transversum y de las células endoteliales primitivas. (De Zaret KS: Liver specification and early morphogenesis, Mech Dev 92:83-88, 2000.)

Tabla 381.1

Factores de crecimiento, receptores, proteincinasas y factores de transcripción seleccionados necesarios para el desarrollo hepático normal en modelos animales

INDUCCIÓN DEL DESTINO DE LOS HEPATOCITOS A TRAVÉS DEL MESODERMO CARDIACO

- Factores de crecimiento fibroblástico (FGF) 1, 2, 8
- Receptores de FGF 1, 4

INDUCCIÓN DEL DESTINO DE LOS HEPATOCITOS A TRAVÉS DEL SEPTUM TRANSVERSUM

- Proteínas morfogenéticas óseas 2, 4, 7

ESTIMULACIÓN DEL CRECIMIENTO Y PROLIFERACIÓN DE LOS HEPATOBLASTOS

- Factor de crecimiento hepatocitario (HGF)
- Receptor c-met de HGF
- Factores de transcripción «pioneros» Foxa1, Foxa2 y Gata4, Gata6
- Factores de transcripción Xbp1, Foxm1b, Hlx, Hex, Prox1
- Vía de señalización Wnt, β -catenina

ESPECIFICACIÓN DE LA ESTIRPE HEPATOCITARIA

- HGF
- Factor de crecimiento transformante β y sus efectores posteriores Smad 2, Smad 3
- Factor nuclear hepatocitario (HNF) 1 α , 4 α , 6

ESPECIFICACIÓN DE LA ESTIRPE CONLANGIOCÍTICA

- Jagged 1 (ligando de Notch) y receptores Notch 1, 2
- HNF6, HNF1 β
- Vía de señalización Wnt, β -catenina
- Proteína de ordenación vacuolar Vps33b

codificantes, interviene en la regulación de la expresión génica y el desarrollo hepatobiliar en modelos de pez cebra y ratón.

En el seno del mesenterio ventral, la proliferación de las células emigradas forma cordones hepáticos anastomosados y la red de hepatocitos primitivos, sinusoides y mesénquima de los tabiques forma la arquitectura básica del lobulillo hepático (fig. 381.2). La porción *cranial* sólida del divertículo hepático (pars hepatis) acaba formando el parénquima hepático y los conductos biliares intrahepáticos. Los lobulillos hepáticos se pueden identificar ya en la 6.^a semana de gestación humana. Las estructuras del canalículo biliar, que incluyen microvellosidades y complejos de unión, son lugares especializados de la membrana del hepatocito que aparecen en fases muy tempranas de la gestación, de manera que hacia la 6.^a-7.^a semana ya se pueden identificar grandes canalículos rodeados de varios hepatocitos.

Los hepatocitos y las células de los conductos biliares (colangiocitos) se originan tanto a partir de los hepatoblastos como de precursores comunes. La señalización por la vía de Notch, que está alterada en el síndrome de Alagille, potencia la diferenciación del hepatoblasto para formar el epitelio biliar, mientras que el factor de crecimiento hepatocitario antagoniza la diferenciación. El desarrollo de los conductos biliares intrahepáti-

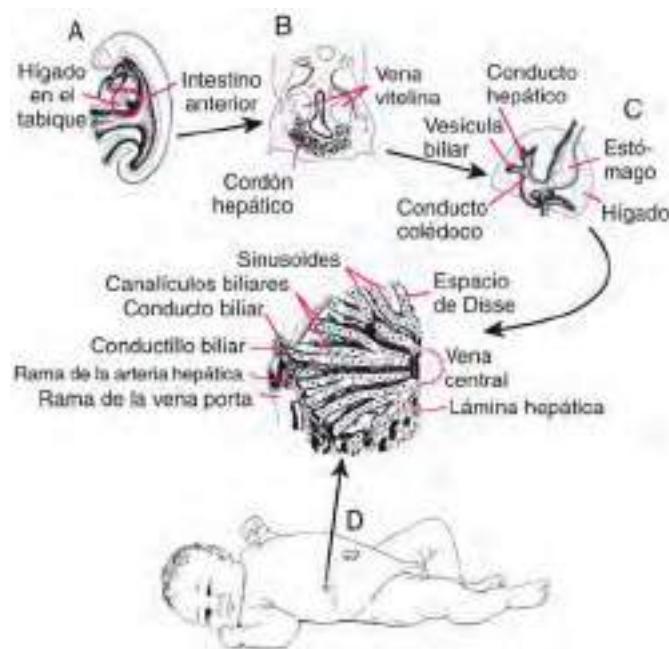


Fig. 381.2 Morfogénesis hepática. **A**, Crecimiento en sentido ventral de un divertículo hepático a partir del endodermo del intestino anterior en el embrión de 3,5 semanas. **B**, El divertículo hepático que aumenta de tamaño entre las dos venas vitelinas da origen a cordones epiteliales (hígado) que se convierten en el parénquima hepático, alrededor del cual se alinean los endotelios de los capilares (sinusoides) (embrión de 4 semanas). **C**, Hemisección de un embrión de 7,5 semanas. **D**, Representación tridimensional de los lobulillos hepáticos en el recién nacido. (De Andres JM, Mathis RK, Walker WA: Liver disease in infants. Part I: developmental hepatology and mechanisms of liver dysfunction, J Pediatr 90:686-697, 1977.)

cos está determinado por el patrón de desarrollo y la ramificación de la vena porta. Alrededor de la 8.^a semana de gestación, los hepatoblastos primitivos adyacentes al mesénquima que rodea las ramas de la vena porta forman un manguito cilíndrico, comenzando en el hilio hepático, denominado *placa ductal*. A partir de las 12 semanas de gestación se produce una «remodelación» de la placa ductal, de modo que algunos de sus segmentos experimentan una dilatación tubular y una desaparición gradual de las células excesivas de la placa ductal. La ramificación del árbol biliar continúa durante toda la vida fetal humana y en el momento del nacimiento las ramas más periféricas de las venas portales aún están rodeadas de placas ductales; se requieren otras 4 semanas para que den lugar a los conductos portales definitivos. La falta de remodelación de la placa ductal da lugar a la persistencia de configuraciones primitivas de

dicha placa, anomalía denominada *malformación de la placa ductal*. Esta lesión histopatológica se ha observado en biopsias hepáticas de diversas afecciones hepáticas, como la fibrosis hepática congénita, la enfermedad de Caroli y la atresia biliar.

La porción *caudal* (pars cystica) del divertículo hepático origina la vesícula biliar, el conducto cístico y el colédoco. Las porciones distales de los conductos hepáticos derecho e izquierdo se forman a partir de los conductos extrahepáticos, mientras que las porciones proximales se desarrollan a partir de las primeras placas ductales intrahepáticas. Los conductos biliares intrahepáticos y el árbol biliar intrahepático en desarrollo mantienen la continuidad luminal y la permeabilidad desde el principio de la organogénesis (v. fig. 381.2C).

El flujo hepático fetal de sangre deriva de la arteria hepática y de las venas porta y umbilical, que forman el seno portal. El flujo de sangre venosa portal se dirige principalmente hacia el lóbulo hepático derecho, mientras que el flujo umbilical lo hace hacia el izquierdo. El conducto venoso deriva la sangre desde las venas porta y umbilical hasta la vena hepática, evitando que atraviese la red de sinusoides. Después del nacimiento, el conducto venoso se cierra cuando empieza la ingesta oral. La saturación de oxígeno es menor en la sangre venosa portal que en la umbilical, de forma que la oxigenación del lóbulo hepático derecho es menor que la del lado izquierdo y su actividad hematopoyética es mayor.

El transporte y las actividades metabólicas del hígado se ven facilitados por la organización estructural de los cordones de hepatocitos, que forman hileras separadas por sinusoides que convergen hacia las tributarias de la vena hepática (la vena central), localizada en el centro del lobulillo (v. fig. 381.2D). Así quedan establecidas las vías y el patrón del flujo de entrada y salida de sustancias del hígado. Además del aporte arterial de la circulación sistémica, el hígado recibe un aporte de sangre venosa desde la vía digestiva a través del sistema porta. Los productos del sistema hepatobiliar se liberan por dos vías distintas: a través de la vena hepática y a través de la vía biliar que los devuelve al intestino. El hígado secreta proteínas plasmáticas y otros elementos del plasma. Los nutrientes absorbidos y circulantes llegan al hígado a través de la vena porta o la arteria hepática, atraviesan los sinusoides y después pasan a la circulación sistémica a través de la vena central. Los componentes de la bilis se transportan a través de una serie de conductos de calibre cada vez mayor, que empiezan en los canalículos biliares para seguir por los conductos biliares y culminar en el colédoco.

La secreción de bilis se detecta por primera vez hacia la semana 12 de gestación. Los principales componentes de la bilis cambian según el estadio del desarrollo. Cerca del nacimiento, la cantidad de colesterol y fosfolípidos es relativamente pequeña; las bajas concentraciones de ácidos biliares, la ausencia de ácidos biliares secundarios derivados de la acción bacteriana y la existencia de ácidos biliares poco frecuentes reflejan la baja velocidad de flujo biliar y la inmadurez de las vías sintéticas de los ácidos biliares.

El hígado alcanza un tamaño máximo relativo en la 9.^a semana de gestación y representa alrededor del 10% del peso del feto. En las primeras fases del desarrollo el hígado es un órgano hematopoyético principal. En la 7.^a semana, el número de células hematopoyéticas supera al de hepatocitos funcionales en el primordio hepático. Estos hepatocitos inmaduros son más pequeños que los maduros (alrededor de 20 µm frente a 30-35 µm) y contienen menos glucógeno. En el niño a término la masa hepatocitaria se incrementa hasta dominar el órgano a medida que aumentan el tamaño de los hepatocitos y el contenido de glucógeno. La hematopoyesis ha desaparecido casi por completo del hígado al 2.^º mes de vida posnatal en niños nacidos a término. Dado que la densidad de hepatocitos aumenta al hacerlo la edad gestacional, se produce una disminución relativa del volumen de la red sinusoidal. El hígado representa un 5% del peso corporal al nacer y solo un 2% en el adulto.

En el recién nacido sano, varios procesos metabólicos son inmaduros, en parte por la persistencia de un patrón fetal en la actividad de varios procesos enzimáticos. Muchas de las funciones hepáticas del feto las realiza el hígado de la madre, que le aporta nutrientes y actúa como vía de eliminación de los productos finales del metabolismo y las toxinas. El metabolismo del hígado fetal se dedica sobre todo a la producción de proteínas requeridas para el crecimiento. Cerca del momento del nacimiento, las principales funciones son producir y almacenar nutrientes esenciales, excretar bilis y establecer los procesos de eliminación. La adaptación extrauterina exige la síntesis de enzimas nuevas. La modulación de estos procesos depende del aporte de sustratos y de hormonas por parte de la placenta y, en el periodo posnatal, de los aportes dietéticos y hormonales.

ULTRAESTRUCTURA DEL HÍGADO

Los hepatocitos tienen varias características ultraestructurales que reflejan su función biológica (fig. 381.3). Los hepatocitos, como otras células epiteliales, muestran polarización, lo que significa que su estructura y su función están

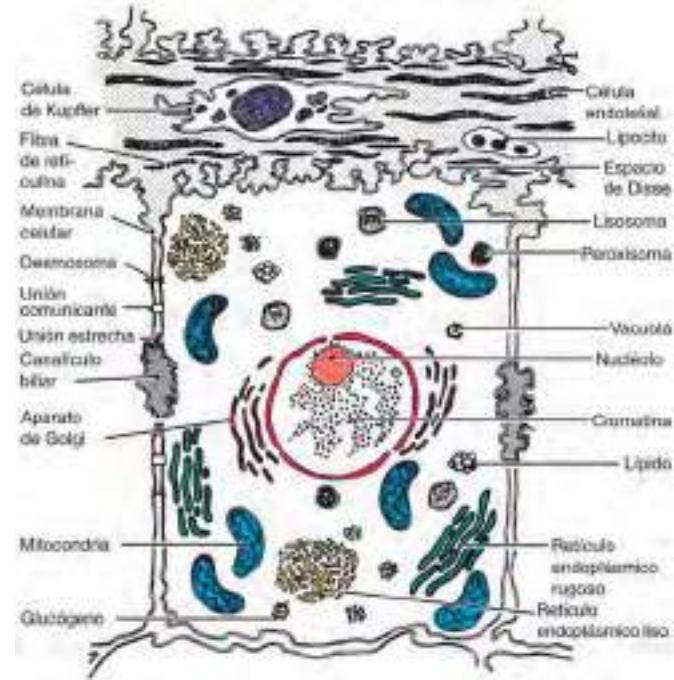


Fig. 381.3 Esquema de la ultraestructura y los orgánulos de los hepatocitos. (De Sherlock S: Hepatic cell structure. En Sherlock S, editor: Diseases of the liver and biliary system, ed 6 Oxford, 1981, Blackwell Scientific, p. 10, con autorización de Blackwell Scientific.)

orientadas en una dirección. Uno de los resultados de esta polaridad es que las distintas regiones de la membrana plasmática del hepatocito tienen funciones especializadas. En la superficie *sinusoidal* se produce el transporte bidireccional y a este nivel tiene lugar la entrada de los materiales que alcanzan el hígado a través de la vena porta y la salida del hepatocito de los compuestos secretados por el hígado. Las membranas *canalculares* de los hepatocitos adyacentes forman los canalículos biliares, que están conectados por uniones estrechas, que impiden la reentrada al sinusodo de los compuestos secretados. Dentro del hepatocito, las actividades metabólicas y sintéticas se hallan contenidas en el interior de numerosos orgánulos celulares. La oxidación y el metabolismo de diversos tipos de sustratos, la oxidación de los ácidos grasos, los procesos fundamentales de la gluconeogénesis y el almacenamiento y la liberación de la energía se producen en las abundantes mitocondrias.

En el retículo endoplásmico, que es una red continua de túbulos y cisternas de superficie lisa o rugosa, se producen diversos procesos, como la síntesis de proteínas y triglicéridos, y el metabolismo de los fármacos. La baja actividad fetal de las enzimas ligadas al retículo endoplásmico explica la relativa ineficacia del metabolismo xenobiótico (de los fármacos). En el aparato de Golgi se empaquetan las proteínas y es posible que también participe en la secreción de bilis. Los peroxisomas de los hepatocitos son orgánulos citoplasmáticos rodeados por una membrana única que contienen enzimas, como las oxidasa y catalasa, y las enzimas que intervienen en el metabolismo de los lípidos y los ácidos biliares. Los lisosomas contienen numerosas hidrolasas que participan en la digestión intracelular. El citoesqueleto del hepatocito está constituido por actina y otros filamentos, y se distribuye por toda la célula, aunque se concentra sobre todo cerca de la membrana plasmática. Los microfilamentos y los microtúbulos intervienen en la endocitosis mediada por receptor, en la secreción biliar y en el mantenimiento de la arquitectura y la motilidad del hepatocito.

FUNCIONES METABÓLICAS DEL HÍGADO Metabolismo de los hidratos de carbono

El hígado regula la glucemia sérica de forma estrecha mediante varios procesos, como el almacenamiento del exceso de hidratos de carbono en forma de glucógeno, un polímero de glucosa que se hidroliza con rapidez a esta durante el ayuno. Los hepatocitos mantienen la glucemia sérica produciendo glucosa libre mediante glucogenólisis o gluconeogénesis. Inmediatamente después del nacimiento el lactante depende de la glucogenólisis hepática. En el hígado

fetal existe actividad gluconeogénica a bajo nivel y aumenta con rapidez tras el nacimiento. La síntesis de glucógeno fetal empieza hacia la 9.^a semana de gestación, pero los depósitos de glucógeno aumentan con más rapidez al final del embarazo, momento en el que el hígado contiene unas reservas de glucógeno 2-3 veces mayores que en el hígado adulto. La mayor parte de este glucógeno almacenado se utiliza durante el periodo posnatal inmediato. La reacumulación de glucógeno empieza a las 2 semanas de vida posnatal y los depósitos de glucógeno alcanzan los niveles adultos hacia la 3.^a semana de vida en los recién nacidos a término sanos. Las fluctuaciones de la glucemia en los niños prematuros se deben en parte a que la regulación eficiente de la síntesis, el almacenamiento y la degradación del glucógeno solo se desarrollan al final del embarazo. Los hidratos de carbono de la dieta, como la galactosa, se convierten en glucosa, pero en las primeras fases de la vida se depende mucho de la gluconeogénesis, sobre todo si las reservas de glucógeno son limitadas.

Metabolismo de las proteínas

En la fase de crecimiento fetal rápido, la velocidad de síntesis de las poliaminas con importancia fisiológica viene determinada por unas descarboxilasas específicas, cuya actividad es mayor que en el hígado maduro. La velocidad de la síntesis de albúmina y de proteínas de secreción en el hígado en desarrollo es paralela a los cambios cuantitativos en el retículo endoplásmico. El feto humano empieza a sintetizar albúmina hacia la 7.^a-8.^a semana de desarrollo y su producción aumenta en proporción inversa a la de α -fetoproteína, que es la proteína fetal predominante. Hacia el 3.^{er}-4.^o mes de gestación el hígado fetal produce fibrinógeno, transferrina y lipoproteínas de baja densidad. A partir de este periodo, el plasma fetal contendrá ya todas las principales clases de proteínas, pero sus concentraciones serán mucho menores que las observadas en los adultos.

Los patrones *posnatales* de síntesis de proteínas varían con la clase de proteína. Todas las clases de lipoproteínas aumentan de forma abrupta 1 semana después del nacimiento y alcanzan niveles que se modifican muy poco hasta la pubertad. Las concentraciones de albúmina son bajas en el recién nacido (unos 2,5 g/dl) y alcanzan valores de adulto tras varios meses (alrededor de 3,5 g/dl). Los niveles de ceruloplasmina y de los factores del complemento aumentan muy despacio hasta alcanzar los valores del adulto a lo largo del primer año de vida. Por el contrario, los niveles de transferrina en el momento del parto son similares a los del adulto, disminuyen durante 3-5 meses y vuelven a elevarse hasta llegar a sus valores definitivos. Los bajos niveles de actividad de las proteínas específicas tienen importancia en la nutrición de los lactantes. Un nivel bajo de actividad de la cistationina γ -liasa (cistationasa) altera la vía de trans-sulfuración que permite convertir la metionina de la dieta en cisteína. Por tanto, esta última ha de aportarse en la dieta. También puede haber necesidades dietéticas similares de otros aminoácidos azufrados, como la taurina.

Metabolismo de los lípidos

La oxidación de los ácidos grasos es una fuente fundamental de energía en las primeras fases de la vida que complementa a la glucogenólisis y la gluconeogénesis. Los recién nacidos muestran una intolerancia relativa al ayuno prolongado, en parte por su limitada capacidad de cetogénesis hepática. En los primeros días de vida se produce una maduración rápida de la capacidad hepática para oxidar ácidos grasos. La leche es la principal fuente de calorías en las primeras fases de la vida; esta dieta rica en grasa y baja en hidratos de carbono requiere una gluconeogénesis activa para mantener la glucemia. Cuando el aporte de glucosa es limitado, la producción de cuerpos cetónicos a partir de los ácidos grasos endógenos puede aportar energía para la gluconeogénesis hepática y también es un combustible alternativo para el metabolismo del cerebro. Cuando se produce un exceso de hidratos de carbono el hígado produce triglicéridos. Los procesos metabólicos en los que participan los lípidos y las lipoproteínas son predominantemente hepáticos, de forma que la inmadurez o una enfermedad hepática altera las concentraciones de lípidos y lipoproteínas.

Biotransformación

Los recién nacidos tienen una menor capacidad para metabolizar y desintoxicar determinados fármacos por la falta de desarrollo de su componente microsómico hepático, lugar en el que se producen las reacciones oxidativas, reductoras, hidrolíticas y de conjugación necesarias para estas biotransformaciones. Los principales componentes del sistema de las monooxigenasas, como el citocromo P450, citocromo-c reductasa y la forma reducida de la nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato, están presentes en cantidades bajas en las preparaciones microsómicas de origen fetal. En los recién nacidos a término se detecta un nivel muy bajo de actividad de uridina difosfato glucuronosiltransferasa hepática y de las enzimas que participan en la oxidación de los hidrocarburos aromáticos políclicos.

Las diferencias de la farmacocinética dependientes de la edad varían entre los distintos compuestos. La semivida del paracetamol en un recién nacido es parecida a la del adulto, mientras que la teofilia tiene una semivida de unas 100 horas en un prematuro comparadas con 5-6 horas en un adulto. Estas diferencias en el metabolismo y otros factores, como la unión a las proteínas plasmáticas y el aclaramiento renal, requieren el uso de posologías adecuadas de cada fármaco para maximizar la eficacia y evitar su toxicidad. Ejemplos muy extremos de la susceptibilidad del recién nacido a la toxicidad de los fármacos son las respuestas al cloranfenicol (síndrome del *nino gris*) o al alcohol benzoilo y sus metabolitos, en las que influyen la ineficacia de la glucuronidación y la conjugación con glicina, respectivamente. Las bajas concentraciones de antioxidantes (vitamina E, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa) en el hígado fetal y del recién nacido aumentan también la susceptibilidad a los efectos perniciosos de la toxicidad del oxígeno y las lesiones oxidativas por peroxidación lipídica.

Las enzimas microsómicas hepáticas también catalizan las reacciones de conjugación (que convierten los fármacos o los metabolitos en formas hidrosolubles que se pueden eliminar a través de la bilis). Los recién nacidos tienen una actividad baja de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa, que convierte la bilirrubina no conjugada en un conjugado con glucurónido fácil de eliminar y es la enzima que limita la velocidad de la excreción de bilirrubina. La actividad transferasa madura con rapidez tras el nacimiento, con independencia de la edad gestacional, lo que indica que los factores que condicionan el desarrollo posnatal de la actividad de esta enzima dependen más del parto que de la edad. La actividad de los microsomas se puede estimular administrando fenobarbital, rifampicina u otros inductores del citocromo P450. También existen fármacos, como la cimetidina, que pueden inhibir la actividad P450 microsómica.

Función excretora hepática

La función excretora hepática y el flujo de bilis se relacionan de forma estrecha con la excreción y recirculación enterohepática de los *ácidos biliares*. Estos son el principal producto de la degradación del colesterol y se incorporan a micelas mixtas junto con colesterol y fosfolípidos. Estas micelas actúan como un vehículo eficaz para la solubilización y absorción intestinal de los compuestos lipófilos, como las grasas de la dieta o las vitaminas liposolubles. La secreción de ácidos biliares por los hepatocitos es el principal determinante del flujo de bilis en el animal adulto. Por tanto, la madurez de los procesos metabólicos de los ácidos biliares afecta a toda la función excretora hepática, incluida la excreción biliar de los compuestos exógenos y endógenos.

El hígado humano sintetiza dos ácidos biliares fundamentales, los ácidos cílico y quenodesoxicólico. Antes de su excreción se conjugan con la glicina y la taurina. En respuesta a una comida, la contracción de la vesícula biliar hace llegar los ácidos biliares al intestino para ayudar en la digestión y absorción de las grasas. Tras participar en la digestión de las grasas, los propios ácidos biliares se reabsorben en el ileon terminal mediante procesos de transporte activo específico, para después regresar al hígado a través de la sangre de la vena porta. En el hígado son captados por los hepatocitos y excretados de nuevo en la bilis. Esta circulación enterohepática afecta en el adulto al 90-95% de la reserva de ácidos biliares circulantes. Los que no se reabsorben a nivel del ileon llegan al colon, donde la flora bacteriana produce mediante procesos de dihidroxilación y desconjugación los ácidos biliares secundarios (desoxicólico y litocólico). En el adulto, la composición de la bilis refleja la excreción de los ácidos biliares primarios y secundarios, que se reabsorben en la parte distal del intestino.

Las concentraciones intraluminales de ácidos biliares son bajas en los recién nacidos y aumentan con rapidez después de nacer. La expansión de la reserva de ácidos biliares es esencial porque son necesarios para estimular el flujo biliar y absorber lípidos, que son un componente principal de la dieta neonatal. Los receptores nucleares, como el receptor farnesoide X, controlan la homeostasis intrahepática de ácidos biliares mediante varios mecanismos, como la regulación de la expresión de los genes que codifican 2 proteínas clave, la colesterol 7 α -hidroxilasa (CYP7A1) y la bomba exportadora de sales biliares (BSEP). Estas proteínas son esenciales para la síntesis y secreción de sales biliares, respectivamente. La expresión neonatal de estos receptores nucleares varía dependiendo del modelo animal estudiado y en el ser humano no se desconoce en su mayor parte.

Debido a la reabsorción ileal ineficaz de ácidos biliares y a una baja velocidad de aclaramiento hepático de los ácidos biliares de la sangre portal, existe un incremento de su concentración sérica en recién nacidos sanos, a menudo alcanzando valores que en un adulto serían indicativos de hepatopatía. En lactantes de bajo peso al nacer y en lactantes a término después de situaciones de estrés perinatal, como hipoxia o infección, pueden observarse fases transitorias de colestasis fisiológica y esteatorrea fisiológica, aunque son infrecuentes en recién nacidos a término sanos.

Tabla 381.2

Causas de los trastornos del metabolismo de los ácidos biliares y de la circulación enterohepática

DEFECTOS DE LA SÍNTESIS O EL TRANSPORTE DE ÁCIDOS BILIARES

- Errores congénitos de la síntesis de ácidos biliares (deficiencia de reductasa, deficiencia de isomerasa)
- Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP1, CIFP2, CIFP3)
- Colestasis intrahepática (hepatitis neonatal)
- Defectos adquiridos de la síntesis de ácidos biliares secundarios a una hepatopatía grave

TRASTORNOS DE LA LLEGADA DE LOS ÁCIDOS BILIARES AL INTESTINO

- Enfermedad celíaca (contracción perezosa de la vesícula biliar)
- Obstrucción de los conductos biliares extrahepáticos (p. ej., atresia biliar, colelitiasis)

PÉRDIDA DE LA CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA DE LOS ÁCIDOS BILIARES

- Fístulas biliares externas
- Fibrosis quística
- Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (con precipitación de ácidos biliares, aumento de la absorción yeyunal y «cortocircuitos»)
- Captación inducida por fármacos de los ácidos biliares en la luz intestinal (p. ej., colestiramina)

MALABSORCIÓN DE LOS ÁCIDOS BILIARES

- Malabsorción primaria de los ácidos biliares (ausencia o ineficacia del transporte activo a nivel ileal)
- Malabsorción secundaria de ácidos biliares
- Enfermedad o resección ileal
- Fibrosis quística

CAPTACIÓN DEFECTUOSA O ALTERACIONES DEL METABOLISMO INTRACELULAR

- Enfermedad parenquimatoso (hepatitis aguda, cirrosis)
- Regurgitación de las células
- Derivación portosistémica
- Colestasis

Muchos de los procesos relacionados con la inmadurez del recién nacido en la morfogénesis y función del hígado, como se ha descrito con anterioridad, están implicados en la mayor susceptibilidad de los lactantes a la hepatopatía asociada con la nutrición parenteral. La menor reserva de sales biliares, la depleción de glutatión hepático y el defecto de sulfatación contribuyen a la producción de ácidos biliares litocólicos tóxicos y de colestasis, mientras que las deficiencias de aminoácidos esenciales, incluidas la taurina y la cisteína, y la infusión excesiva de lípidos pueden causar esteatosis hepática en estos lactantes. Pasado el periodo neonatal, los trastornos del metabolismo de los ácidos biliares pueden causar distintos efectos sobre la función hepatobiliar e intestinal (tabla 381.2).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

pueden deberse a una infección vírica, fármacos o toxinas, hipoxia, trastornos inmunológicos y estructurales, o errores congénitos del metabolismo. La lesión puede causar infiltración de células inflamatorias y muerte celular (necrosis), que se pueden seguir de un proceso de curación con formación de cicatriz (fibrosis) y con riesgo de formación de nódulos (regeneración). La cirrosis es el resultado final de todas las hepatopatías fibrosas progresivas.

La **colestasis** es una respuesta alternativa o concomitante a las lesiones secundarias a la obstrucción intra o extrahepática del flujo biliar. Se produce la acumulación en el suero de las sustancias que se excretan en la bilis en condiciones normales, como los ácidos biliares, la bilirrubina conjugada, el colesterol y los oligoelementos. La acumulación de pigmento biliar en el parénquima hepático puede verse en una biopsia del hígado. En la obstrucción *extrahepática* la bilis aparece en los conductos biliares intralobulillares o por todo el parénquima en forma de lagos biliares o infartos. En la colestasis *intrahepática* se produce una lesión de los hepatocitos o un trastorno de la fisiología hepática, con la consiguiente reducción de la velocidad de secreción de solutos y agua. Entre las causas se encuentran las alteraciones de la actividad enzimática o del transportador canalicular, de la permeabilidad del aparato canalicular biliar, de los orgánulos responsables de la secreción biliar o de la ultraestructura del citoesqueleto del hepatocito. El resultado final puede resultar indistinguible a nivel clínico de una colestasis obstructiva.

Desde el punto de vista histológico, la **cirrosis** se define como la presencia de bandas de tejido fibroso que unen espacios porta y áreas centrales entre sí y forman nódulos parenquimatosos. Este trastorno es un estadio final de cualquier tipo de hepatopatía aguda o crónica. La cirrosis puede ser *macronodular*, en la que existen nódulos de tamaño variable (hasta de 5 cm) separados por tabiques anchos, o *micronodular*, en la que el tamaño de los nódulos es uniforme (<1 cm) y los tabiques son delgados. También existen formas mixtas. La cicatrización progresiva altera el flujo hepático, con el consiguiente trastorno de la función de los hepatocitos. Además, se produce hipertensión portal por el incremento de la resistencia intrahepática al flujo sanguíneo portal.

El hígado puede verse afectado de forma secundaria por trastornos neoplásicos (metástasis) o no neoplásicos (enfermedades de depósito, infiltración grasa), pero también por distintas afecciones infecciosas o sistémicas. Asimismo, puede sufrir una congestión crónica pasiva (insuficiencia cardíaca congestiva) o una hipoxia aguda, con la consiguiente lesión hepatocitaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hepatomegalia

El hígado puede aumentar de tamaño por muchos mecanismos (tabla 382.1). Su tamaño normal se determina mediante índices clínicos relacionados con la edad, como el grado de extensión del margen del hígado por debajo del reborde costal, la extensión de la zona de matidez a la percusión o la longitud del eje vertical del hígado determinada con pruebas de imagen. En los niños el hígado normal se palpa hasta 2 cm por debajo del reborde costal derecho. En los recién nacidos se considera indicativo de hepatomegalia que el margen del órgano esté a más de 3,5 cm por debajo del reborde costal a nivel de la línea medioclavicular derecha. La extensión del hígado se puede medir percutiendo el margen superior de la zona de matidez y palpando el reborde inferior sobre la línea medioclavicular derecha. Este parámetro puede ser más fiable que la extensión del margen hepático por sí sola. Puede existir una mala correlación entre ambos valores.

La extensión del hígado aumenta de forma lineal según el peso corporal y la edad para ambos性es y es de unos 4,5-5 cm a la semana de vida hasta alrededor de 7-8 cm en niños de 12 años y 6-6,5 cm en niñas de la misma edad. El polo inferior del lóbulo derecho del hígado se extiende hacia abajo (lóbulo de Riedel) y en algunas personas es palpable como una masa ancha. En algunos pacientes cirróticos, se puede palpar el lóbulo hepático izquierdo hipertrofiado a nivel epigástrico. El desplazamiento caudal del hígado por el diafragma (hiperinflación) o los órganos torácicos puede dar una falsa impresión de hepatomegalia.

En la exploración del hígado hay que valorar su consistencia, su contorno, la presencia de hipersensibilidad, masas o soplos, así como el tamaño del bazo, junto con la documentación de la presencia de ascitis o estigmas de una hepatopatía crónica.

La ecografía es útil para valorar el tamaño y la consistencia del hígado y también el tamaño de la vesícula biliar. La longitud de la vesícula biliar varía normalmente entre 1,5 y 5,5 cm (media 3) en lactantes y 4-8 cm en adolescentes, mientras que su anchura mide 0,5-2,5 cm en todos los grupos de edad. La distensión de la vesícula biliar puede observarse en lactantes con sepsis. La vesícula falta con frecuencia en lactantes con atresia biliar.

Ictericia

La discoloración amarillenta de la esclera, la piel y las mucosas es un signo de hiperbilirrubinemia (v. cap. 123). La ictericia se detecta clínicamente

Capítulo 382

Manifestaciones de las enfermedades hepáticas

James E. Squires y William F. Balistreri

MANIFESTACIONES PATOLÓGICAS

Las alteraciones congénitas y adquiridas de la función y la estructura hepáticas (agudas o crónicas) se pueden manifestar por patrones variables de respuesta del hígado frente a la lesión celular. Las lesiones hepatocitarias

Tabla 382.1 Mecanismos de hepatomegalia**INCREMENTO DEL NÚMERO O TAMAÑO DE LAS CÉLULAS HEPÁTICAS INTRÍNSECAS****Depósito**

Grasa: malnutrición, obesidad, enfermedades metabólicas hepáticas (enfermedades de la oxidación de los ácidos grasos o similares al síndrome de Reye), infusión de lípidos (nutrición parenteral total), fibrosis quística, secundario a fármacos, gestacional

Enfermedades específicas de depósito lipídico: enfermedad de Gaucher, Niemann-Pick, Wolman

Glucógeno: glucogenosis (múltiples defectos enzimáticos); nutrición parenteral total; hijos de madre diabética; síndrome de Beckwith, diabetes mellitus tipo 1 mal controlada (síndrome de Mauriac)

Otros: deficiencia de α_1 -antitripsina, enfermedad de Wilson, hipervitaminosis A

Inflamación

Aumento de tamaño de los hepatocitos (hepatitis)

- Vírica: aguda y crónica
- Bacteriana: sepsis, abscesos, colangitis
- Tóxicos: fármacos
- Autoinmunitario

Aumento de tamaño de las células de Kupffer

- Sarcoidosis
- Lupus eritematoso sistémico
- Linfohistiocitosis hemofagocítica
- Síndrome de activación de los macrófagos

INFILTRACIÓN DE CÉLULAS**Tumores hepáticos primarios: benignos****Hepatocelulares**

- Hipertrofia nodular focal
- Hipertrofia nodular regenerativa
- Adenoma hepatocelular

Mesodérmicos

- Hemangiendotelioma infantil
- Hamartoma mesenquimal

Masas quísticas

- Quiste de coléodo
- Quiste hepático
- Hematoma
- Quistes parasitarios
- Abscesos piogénicos o amebianos

Tumores hepáticos primarios: malignos**Hepatocelulares**

- Hepatoblastoma
- Hepatocarcinoma

Mesodérmicos

- Angiosarcoma
- Sarcoma embrionario indiferenciado

Tumores secundarios o metastásicos

- Linfoma
- Leucemia
- Enfermedad linfoproliferativa
- Histiocitosis de células de Langerhans
- Neuroblastoma
- Tumor de Wilms

AUMENTO DE TAMAÑO DEL ESPACIO VASCULAR

Obstrucción intrahepática al flujo de la vena hepática

- Enfermedad venooclusiva
- Trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari)
- Membrana en la vena hepática

Suprahepático

- Insuficiencia cardíaca congestiva

Enfermedad pericárdica/taponamiento/pericarditis constrictiva

Tras cirugía de Fontan

Hematopoyéticos: drepanocitosis, talasemia

AUMENTO DE TAMAÑO DEL ESPACIO BILIAR

Fibrosis hepática congénita

Enfermedad de Caroli

Obstrucción extrahepática

IDIOPÁTICA

Varios cuadros

Lóbulo de Riedel

Variante normal

Descenso del diafragma

en niños y adultos cuando la concentración sérica de bilirrubina alcanza 2-3 mg/dl (34-51 $\mu\text{mol/l}$); es posible que los recién nacidos no presenten ictericia hasta que sus valores de bilirrubina sean >5 mg/dl ($>85 \mu\text{mol/l}$). La ictericia puede ser el primer y único signo de disfunción hepática. Se debe sospechar una hepatopatía en un lactante con ictericia leve, pero que presenta una orina oscura o heces acolíticas (de color claro), situación que exige la realización inmediata de estudios para determinar la causa.

La determinación de la concentración total de bilirrubina sérica permite medir cuantitativamente la ictericia. La bilirrubina aparece en el plasma en 4 formas: bilirrubina *no conjugada* unida firmemente a la albúmina, *bilirrubina libre* (la causante del kernicterus porque atraviesa las membranas celulares), *bilirrubina conjugada* (la única fracción presente en la orina) y *fracción δ* (bilirrubina unida mediante enlaces covalentes a la albúmina), que aparece en el suero en los trastornos de la excreción hepática de bilirrubina conjugada en pacientes con enfermedad hepatobiliar. Esta fracción δ permite la persistencia en la circulación de la bilirrubina conjugada y retraza la resolución de la ictericia. Aunque los términos *directa* e *indirecta* se usan como sinónimos de *conjugada* y *no conjugada*, esta equivalencia no es exacta cuantitativamente porque la fracción directa incluye tanto la bilirrubina conjugada como la fracción δ .

Dentro de las pruebas para valorar la ictericia en un lactante o en un niño mayor se debe incluir la determinación de bilirrubina conjugada y no conjugada. Una hiperbilirrubinemia no conjugada puede indicar mayor producción, hemólisis, menor eliminación hepática o la existencia de un trastorno del metabolismo de la bilirrubina (tabla 382.2). La hiperbilirrubinemia conjugada refleja una menor excreción por lesión de los hepatocitos o trastornos en la vía biliar, que se pueden deber a obstrucción, sepsis, toxinas, inflamación y enfermedad genética o metabólica (tabla 382.3).

Prurito

Los pacientes con hepatopatía crónica, asociada con frecuencia con colestasis (hiperbilirrubinemia conjugada), pueden tener un prurito intenso y generalizado. Los síntomas pueden ser generalizados o localizados (con frecuencia en las palmas de las manos y las plantas de los pies), suelen empeorar por la noche, empeoran con el estrés y el calor y mejoran con el frío. El prurito no guarda relación con el grado de hiperbilirrubinemia, de forma que es posible que algunos pacientes con ictericia grave no lo presenten.

La patogenia del prurito sigue sin conocerse, aunque se han descrito varias sustancias sospechosas de causarlo, como los ácidos biliares, la histamina, la serotonina, los metabolitos de la progesterona, los opioides endógenos, el ácido lisofosfatídico (un potente activador neuronal) y la enzima que lo sintetiza (autotaxina). En última instancia, se sospecha que se trata de un proceso multifactorial, como lo demuestra el alivio del prurito después de distintos tratamientos, entre los que se incluyen los agentes quelantes de ácidos biliares (colestiramina), los agentes coleréticos (ácido ursodesoxicólico), los antagonistas de los opiáceos, los antihistamínicos, los inhibidores de la recaptación de serotonina (sertralina) y algunos antibióticos. La plasmaférésis, el tratamiento con sistemas de recirculación de adsorbentes moleculares y la derivación quirúrgica de la bilis (derivación biliar parcial y total) se han empleado para intentar aliviar el prurito refractario al tratamiento médico.

Angiomas en araña

Las arañas vasculares (*telangiectasias*) se caracterizan por tener una arteriola central pulsátil de la que se irradian unas pequeñas venulas ondulantes y pueden aparecer en pacientes con hepatopatías crónicas. Suelen ser más

Tabla 382.2**Diagnóstico diferencial de la hiperbilirrubinemia no conjugada****INCREMENTO DE LA PRODUCCIÓN DE BILIRRUBINA NO CONJUGADA A PARTIR DEL GRUPO HEMO****Enfermedad hemolítica (hereditaria o adquirida)**

Hemólisis isoimunitaria (neonatal, reacción transfusional aguda o tardía, autoinmunitaria)

- Incompatibilidad Rh
- Incompatibilidad ABO
- Otras incompatibilidades de grupo sanguíneo

Esférocitosis congénita

Eliptocitosis hereditaria

Picnocirosis infantil

Defectos enzimáticos eritrocitarios

Hemoglobinopatías

- Drepanocitosis
- Talasemia
- Otras

Sepsis

Microangiopatía

- Síndrome hemolítico-urémico
- Hemangioma
- Traumatismos mecánicos (válvulas cardíacas)

Eritropoyesis ineficaz

Fármacos

Infecciones

Hematoma encapsulado

Policitemia

- Madre diabética
- Transfusión fetal (receptor)
- Pinzamiento tardío del cordón

RETRASO DE LA LLEGADA DE LA BILIRRUBINA NO CONJUGADA (DEL PLASMA) AL HEPATOCITO

Insuficiencia cardiaca congestiva derecha

Derivación portocava

DISMINUCIÓN DE LA CAPTACIÓN DE BILIRRUBINA A TRAVÉS DE LA MEMBRANA DEL HEPATOCITO

Possible deficiencia de enzimas transportadoras

Inhibición competitiva

- Ictericia por leche materna
- Síndrome de Lucey-Driscoll
- Inhibición por fármacos (contrastes radiológicos)

Otros

- Hipotiroidismo
- Hipoxia
- Acidosis

DISMINUCIÓN DEL ALMACENAMIENTO DE BILIRRUBINA NO CONJUGADA EN EL CITOSOL (REDUCCIÓN DE LOS NIVELES DE PROTEÍNAS Y Y Z)

Inhibición competitiva

Fiebre

DISMINUCIÓN DE LA BIOTRANSFORMACIÓN (CONJUGACIÓN)

Ictericia neonatal (fisiológica)

Inhibición (fármacos)

Hereditaria (Crigler-Najjar)

- Tipo I (deficiencia completa de la enzima)
- Tipo II (deficiencia parcial)

Enfermedad de Gilbert

Disfunción hepatocelular

RECIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA

Ictericia por leche materna

Obstrucción intestinal

- Atresia ileal
- Enfermedad de Hirschsprung
- Fibrosis quística
- Estenosis pilórica

Administración de antibióticos

prominentes en el área de distribución de la vena cava superior (en la cara y el tórax). Su tamaño oscila entre 1 y 10 mm y se aclaran centralmente con la presión. Parecen deberse a trastornos del metabolismo estrogénico en presencia de disfunción hepática.

Eritema palmar

Los pacientes con una hepatopatía crónica muestran un eritema prominente, que suele afectar más a las eminencias tenar e hipotenar y a las puntas de los dedos. Como posibles causas se han identificado a las concentraciones anormales de estradiol sérico y a alteraciones regionales en la circulación periférica.

Xantomas

La gran elevación de los niveles séricos de colesterol ($>500 \text{ mg/dl}$) asociada con ciertas formas de colestasis crónica (sobre todo el síndrome de Alagille) puede hacer que se depositen lípidos en la dermis y el tejido subcutáneo. Pueden aparecer nódulos pardos, primero sobre las superficies extensoras de las extremidades; rara vez hay xantelasmias palpebrales.

Hipertensión portal

La hipertensión portal se produce cuando existe un aumento de la resistencia portal y/o un aumento del flujo portal. El sistema portal drena el área esplácnica (porción abdominal del tubo digestivo, bazo y páncreas) hacia los sinusoides hepáticos. La presión portal normal es de 1-5 mmHg. La hipertensión portal se define como una presión portal superior a 6 mmHg. Clínicamente, existe una hipertensión portal significativa cuando la presión supera un umbral de 10-12 mmHg. La hipertensión portal es la principal complicación de la cirrosis, causante directa de dos de las complicaciones más frecuentes y potencialmente mortales, la ascitis y la hemorragia secundaria a varices.

Ascitis

La ascitis es consecuencia del aumento de la presión hidrostática y la presión osmótica en el interior de los capilares hepáticos y mesentéricos, lo que resulta en el traspaso de líquido de los vasos sanguíneos a los linfáticos, superando la capacidad de drenaje del sistema linfático. La ascitis se puede asociar también con el síndrome nefrótico y otros trastornos de la vía urinaria, con enfermedades metabólicas (como las enfermedades por depósito lisosómico), con cardiopatías congénitas o adquiridas y con el hidrops fetal. Entre los factores que favorecen la acumulación de líquido dentro del abdomen se encuentran: una menor presión coloidosmótica del plasma (albúmina), un aumento de la presión hidrostática capilar, un incremento de la presión coloidosmótica del líquido ascítico y una menor presión hidrostática del líquido ascítico. La retención renal anómala del sodio desempeña un papel central.

Hemorragia digestiva

La hepatopatía crónica puede manifestarse como una hemorragia gastrointestinal. La hemorragia puede deberse a gastropatía hipertensiva portal, ectasia vascular antral gástrica o rotura de varices. La hemorragia por varices clásicamente es de origen esofágico, pero puede deberse a varices gástricas, duodenales, periostomales o rectales. La hemorragia por varices se puede deber a un incremento de la presión dentro de estas, lo que provoca cambios del diámetro de la variz y un aumento de la tensión parietal. Cuando esta tensión supera la resistencia de la pared se produce la rotura física de la variz. Dado el alto flujo de sangre y la elevada presión en el sistema de colaterales portosistémicas, junto con la ausencia de un mecanismo natural de taponamiento, la intensidad de la hemorragia puede ser sorprendente.

Encefalopatía

La encefalopatía hepática puede manifestarse con cualquier disfunción neurológica, pero lo más probable es que se presente son signos más sutiles, como deterioro del rendimiento escolar, trastornos del sueño, depresión o arrebatos emocionales. Puede ser recidivante y se desencadena por enfermedades intercurrentes, fármacos, hemorragia o trastornos electrolíticos o acidobásicos. La presentación de la encefalopatía hepática depende de la presencia de derivaciones portosistémicas, de alteraciones en la barrera hematoencefálica y de la interacción de metabolitos tóxicos con el sistema nervioso central. Entre las posibles causas destacan los trastornos del metabolismo del amoniaco, las neurotoxinas sinérgicas, la disminución del metabolismo del oxígeno y el flujo sanguíneo cerebral o los falsos neurotransmisores con desequilibrios en los niveles plasmáticos de aminoácidos.

Tabla 382.3 Diagnóstico diferencial de la colestasis neonatal y del lactante

INFECCIOSA	
Sepsis bacteriana generalizada	
Hepatitis vírica	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis A, B, C, D, E • Citomegalovirus • Virus de la rubéola • Virus herpes: herpes simple, virus herpes humano 6 y 7 • Virus de la varicela • Virus Coxsackie • Virus ECHO • Reovirus tipo 3 • Parvovirus B19 • VIH • Adenovirus
Otras	<ul style="list-style-type: none"> • Toxoplasmosis • Sífilis • Tuberculosis • Listeriosis • Infección del tracto urinario
TÓXICAS	
Sepsis	
Relacionadas con la nutrición parenteral	
Relacionadas con fármacos, suplementos dietéticos, hierbas	
METABÓLICAS	
Trastornos del metabolismo de los aminoácidos	<ul style="list-style-type: none"> • Tirosinemia
Trastornos del metabolismo de los lípidos	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Wolman • Enfermedad de Niemann-Pick (tipo C) • Enfermedad de Gaucher
Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol	
Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono	<ul style="list-style-type: none"> • Galactosemia • Fructosemia • Glucogenosis IV
Trastornos de la síntesis de ácidos biliares	
Otros trastornos metabólicos	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de α_1-antitripsina • Fibrosis quística • Hipopituitarismo • Hipotiroidismo • Síndrome de Zellweger (cerebrohepatorenal)
	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Wilson • Hepatopatía alioinmune gestacional (antes denominada enfermedad neonatal por depósito de hierro) • Cirrosis infantil de la India/sobrecarga de cobre en la lactancia • Trastornos congénitos de la glucosilación • Hepatopatías mitocondriales • Deficiencia de citrina
	GENÉTICAS/CROMOSÓMICAS
	Trisomías 17, 18, 21
	SÍNDROMES DE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA
	Hepatitis neonatal «idiopática»
	Síndrome de Alagille
	Colestasis intrahepática (colestasis intrahepática familiar progresiva [CIFP])
	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de FIC-1 • Deficiencia de bomba exportadora de sales biliares (BSEP) • Deficiencia de MDR3 • Deficiencia de la proteína 2 de la unión estrecha • Mutaciones del receptor farnesoide X (FXR)
	Colestasis recurrente familiar benigna asociada con linfedema (síndrome de Aagenaes)
	Síndrome ARC (artoartritis, disfunción renal y colestasis)
	Enfermedad de Caroli (dilatación quística de los conductos intrahepáticos)
	ENFERMEDADES EXTRAHEPÁTICAS
	Atresia biliar
	Colangitis esclerosante
	Estenosis del conducto biliar
	Anomalías en la unión entre los conductos colédoco y pancreático
	Perforación espontánea del conducto biliar
	Quiste del colédoco
	Masa (neoplasia, cálculo)
	Tapón mucoso/biliar («bilis condensada»)
	OTRAS
	Shock e hipoperfusión
	Asociada con enteritis
	Asociada con obstrucción intestinal
	Lupus eritematoso neonatal
	Enfermedad mieloproliferativa (trisomía 21)
	Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)
	Síndrome COACH (coloboma, oligofrenia, ataxia, hipoplasia del vermis cerebeloso, fibrosis hepática)
	Defectos de los cilios de los colangiocitos

Trastornos endocrinos

Los trastornos endocrinos son más frecuentes en adolescentes mayores y adultos con hepatopatía que en niños. Reflejan alteraciones de las funciones hepáticas de síntesis, almacenamiento y metabolismo, incluidas aquellas relacionadas con el metabolismo hormonal en el hígado. Las proteínas que se unen a las hormonas en el plasma se sintetizan en el hígado y las hormonas esteroideas se conjugan en este y se excretan en la orina; un fallo de estas funciones puede tener consecuencias clínicas. También pueden producirse trastornos endocrinos como consecuencia de malnutrición o de deficiencias específicas.

Disfunción renal

Las enfermedades sistémicas y las toxinas pueden afectar al hígado y al riñón de forma simultánea o la hepatopatía parenquimatosa puede causar un trastorno secundario de la función renal. En los trastornos hepatobiliares se pueden producir alteraciones del metabolismo renal del agua y el sodio, un deterioro de la capacidad de concentración renal y alteraciones del metabolismo del potasio. La ascitis de los cirróticos se puede deber a una retención inadecuada de sodio a nivel renal y expansión del volumen plasmático o a una retención de este elemento secundaria a la disminución del volumen plasmático efectivo.

El **síndrome hepatorenal** es una insuficiencia renal funcional en los pacientes con una hepatopatía terminal. La fisiopatología del síndrome hepatorenal se relaciona con la vasodilatación esplánica, la angiogénesis

mesentérica y la disminución del volumen sanguíneo efectivo, lo que resulta en la disminución de la perfusión renal. Su principal característica es una vasoconstricción renal intensa (mediada por mecanismos neurogénicos, hemodinámicos o humorales) con una vasodilatación sistémica simultánea. El diagnóstico se confirma por la presencia de oliguria ($<1 \text{ ml/kg/día}$), un patrón característico de anomalías de electrólitos urinarios (sodio urinario $<10 \text{ mEq/l}$, excreción fraccionada de sodio $<1\%$, cociente creatinina orina/creatinina plasmática <10 y sedimento urinario normal), por la ausencia de hipovolemia y mediante exclusión de otras enfermedades renales. El mejor tratamiento del síndrome hepatorenal es un trasplante renal a tiempo, con el que es previsible la recuperación completa de la función renal.

Afectación pulmonar

El **síndrome hepatopulmonar (SHP)** se caracteriza por la típica tríada de hipoxemia, dilataciones vasculares intrapulmonares y hepatopatía. Hay un cortocircuito derecha-izquierda de la sangre a nivel pulmonar debido al aumento de tamaño de los vasos pulmonares, lo que impide una exposición adecuada de los glóbulos rojos que discurren por el centro del vaso a los alveolos ricos en oxígeno. Se cree que el desvío de los mediadores vasodilatadores mesentéricos alejándose del hígado desempeña un papel. El SHP se debe sospechar e investigar en cualquier niño con una hepatopatía crónica y antecedentes de disnea o intolerancia al ejercicio y en cuya exploración se observe cianosis (sobre todo en los labios y los dedos), acropaquias digitales y saturaciones de oxígeno inferior al 96%, sobre todo en posición erecta.

El tratamiento es un trasplante de hígado a tiempo, al que suele seguir la resolución de la enfermedad pulmonar.

La **hipertensión portopulmonar** es un trastorno caracterizado por el aumento de la resistencia al flujo sanguíneo arterial pulmonar en el contexto de una hipertensión portal. Se define por la presión arterial pulmonar superior a 25 mmHg en reposo y superior a 30 mmHg durante el ejercicio; elevación de la resistencia vascular pulmonar con presión de oclusión arterial pulmonar o una presión telediastólica ventricular izquierda menor a 15 mmHg. Aunque la fisiopatología no está clara, la deficiencia de la prostacilina sintasa endotelial y el aumento de la endotelina-1 circulante se han implicado como causa de la vasculopatía. Los estudios de autopsia han demostrado la coexistencia de hipertensión portal, tromboembolia microscópica de la arteria pulmonar y proliferación endotelial y del músculo liso, así como la presencia de agregados de plaquetas que contribuyen al desarrollo de hipertensión portopulmonar. Los síntomas que sugieren el diagnóstico son la disnea de esfuerzo, la fatiga, el síncope, las palpitaciones y el dolor torácico. El tratamiento dirigido a la arteria pulmonar es la piedra angular de las medidas terapéuticas, junto con la valoración de un trasplante hepático.

Colangitis de repetición

La infección ascendente del sistema biliar se suele producir en las hepatopatías colestásicas infantiles y por lo general se debe a la infección por microorganismos entéricos gramnegativos, como *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* y *Enterococcus*. El trasplante hepático es el tratamiento definitivo en niños con colangitis de repetición, sobre todo tras fracasar el tratamiento médico.

Otras manifestaciones de disfunción hepática

Entre los signos y síntomas inespecíficos de la hepatopatía aguda o crónica se incluyen: anorexia, que suele afectar a los pacientes con hepatitis anictérica o con cirrosis asociada a colestasis crónica; dolor o distensión abdominal secundaria a ascitis; peritonitis espontánea o visceromegalia; malnutrición o retraso del crecimiento, y hemorragia, que se puede deber a trastornos de la síntesis de factores de la coagulación (obstrucción biliar con deficiencia de vitamina K o lesión hepática extensa) o a la hipertensión portal con hiperesplenismo. Cuando se produce hiperesplenismo puede haber una reducción de la síntesis de factores específicos de la coagulación, producción de proteínas cualitativamente alteradas o trastornos del recuento y función de las plaquetas. Las alteraciones del metabolismo de los fármacos pueden prolongar la semivida biológica de los fármacos utilizados con más frecuencia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

382.1 Evaluación de los pacientes con sospecha de disfunción hepática

James E. Squires y William F. Balistreri

La evaluación adecuada de un lactante, niño o adolescente con una posible hepatopatía comienza con una anamnesis detallada y exacta, una exploración física bien hecha y la adecuada interpretación de los signos y síntomas. La evaluación posterior se facilita mediante una elección juiciosa de las pruebas diagnósticas, seguidas de pruebas de imagen y/o de una biopsia hepática (fig. 382.1). La mayoría de las denominadas pruebas de «función» hepática no miden ninguna función hepática específica; así, una elevación de los niveles de aminotransferasas séricas indica una lesión hepatocitaria, un incremento de los niveles de inmunoglobulinas puede reflejar la existencia de una respuesta inmunológica frente a la lesión y una elevación de la bilirrubina sérica traslucir alguno de los diversos trastornos que alteran el metabolismo de la bilirrubina (v. tabla 382.2). Cualquier prueba bioquímica aislada ofrece una información limitada que se debe situar en el contexto adecuado del cuadro clínico. El enfoque más coste-efectivo es familiarizarse con los fundamentos teóricos, las implicaciones y las limitaciones de una serie de pruebas seleccionadas para tratar de responder a preguntas específicas. Los lactantes de corta edad deben ser evaluados prontamente para identificar a los pacientes que necesitan un tratamiento médico específico o una intervención quirúrgica.

En un paciente con sospecha de hepatopatía se deben responder las siguientes dudas: ¿existe una hepatopatía?; en caso afirmativo, ¿de qué naturaleza?, ¿qué gravedad tiene el trastorno?, ¿existe un tratamiento específico?, ¿cómo se puede monitorizar la respuesta al tratamiento? y ¿qué pronóstico tiene?

PRUEBAS BIOQUÍMICAS

Entre las pruebas de laboratorio que se suelen utilizar para detectar o confirmar una posible hepatopatía destacan la determinación de los niveles de aminotransferasas séricas (tabla 382.4), bilirrubina (total y fraccionada), fosfatasa alcalina (FA) y gamma glutamil-transpeptidasa (GGT), así como del tiempo de protrombina (TP) o del índice normalizado internacional (INR) y del nivel sérico de albúmina. Estas pruebas son complementarias, permiten estimar las funciones de síntesis y excreción, y pueden sugerir la naturaleza del trastorno (p. ej., inflamación o colestasis).

La gravedad de la hepatopatía se puede reflejar en los signos clínicos o las alteraciones bioquímicas. Los primeros consisten en la aparición de encefalopatía, hemorragia por varices, ictericia progresiva, aparente disminución del tamaño de la masa hepática por necrosis masiva o inicio de ascitis. Las alteraciones bioquímicas que reflejan la gravedad son la hipoglucemia, la acidosis, la hiperamonemia, los trastornos electrolíticos, la hiperbilirrubinemia mantenida, la hipoalbuminemia grave o una prolongación del TP o el INR que no responde a la administración parenteral de vitamina K.

Las lesiones hepáticas agudas (parenquimatosas) producidas por hepatitis víricas, hepatopatías inducidas por fármacos o toxinas, shock,

Tabla 382.4

Causas de elevación de la concentración sérica de aminotransferasas*

ELEVACIONES CRÓNICAS LEVES, ALT > AST (<150 U/L O 5 × NORMAL)

Causas hepáticas

Deficiencia de α_1 -antitripsina
Enfermedad de Wilson
Esteatosis y esteatohepatitis
Fármacos y toxinas
Hemocromatosis
Hepatitis autoinmune
Hepatitis viral crónica (B, C y D)

Causas no hepáticas

Enfermedad celíaca
Hipertiroidismo

ELEVACIONES AGUDAS INTENSAS, ALT > AST (>1.000 U/L O >20-25 × NORMAL)

Causas hepáticas

Enfermedad de Wilson
Fármacos y toxinas
Hepatitis autoinmune
Hepatitis isquémica
Hepatitis viral aguda
Ligadura de la arteria hepática
Obstrucción aguda de los conductos biliares
Síndrome de Budd-Chiari agudo

ELEVACIONES AGUDAS INTENSAS, AST > ALT (>1.000 U/L O >20-25 × NORMAL)

Causa hepática

Fármacos o toxinas en un paciente con lesión hepática alcohólica subyacente

Causa no hepática

Rabdomiolisis aguda

ELEVACIONES CRÓNICAS LEVES, AST > ALT (<150 U/L, <5 × NORMAL)

Causas hepáticas

Cirrosis
Lesión hepática relacionada con el alcohol (AST/ALT > 2:1, AST casi siempre <300 U/l)

Causas no hepáticas

Ejercicio agotador
Hipotiroidismo
Macro-AST
Miopatía

ELEVACIONES CRÓNICAS LEVES, ALT > AST (<150 U/L O 5 × NORMAL)

*Casi cualquier hepatopatía puede causar unas elevaciones moderadas de las aminotransferasas (5-15 × normal).

Pruebas dirigidas
Escalón 1
Sangre: HC, INR, AST, ALF, FA, GGT, BT, BD (α conjugada), albúmina, glucosa, TSH, T4 si no se dispone de cribado neonatal
Orina: análisis de orina, cultivo; sustancias reducidas (descartar galactosemia)
Considerar cultivos bacterianos adicionales de la sangre o de otros líquidos, especialmente en lactantes en estado ártico.
Escalón 2
General: ácidos biliares séricos, cortisol
Valorar etiologías específicas
Metabolismo: amoníaco sérico, concentración de lactato, colesterol, galactosa-1-fosfato, uridiltransferasa intestinal, succinilacetona y ácidos orgánicos en orina. Valorar perfil de sales biliares en orina
Enfermedades infecciosas: PCR para CMV, VHS, histria
Genéticas: valorar paralelos genómicos o secuenciación del genoma
Analisis del orótrito en el sputo (análisis genético de CFTTR) si es sospechado
Prueba de imagen
RXT: enfermedades pulmonares y cardíacas
Colangiografía: anomalías ventrales (vertebra en mariposa)
Ecoangiograma
Colangiógrama
Batida hepática
Valorar consulta con:
Oftalmología
Enfermedades metabólicas hereditarias
Cardiología
Cirugía general pediátrica
Nutrición/dietista

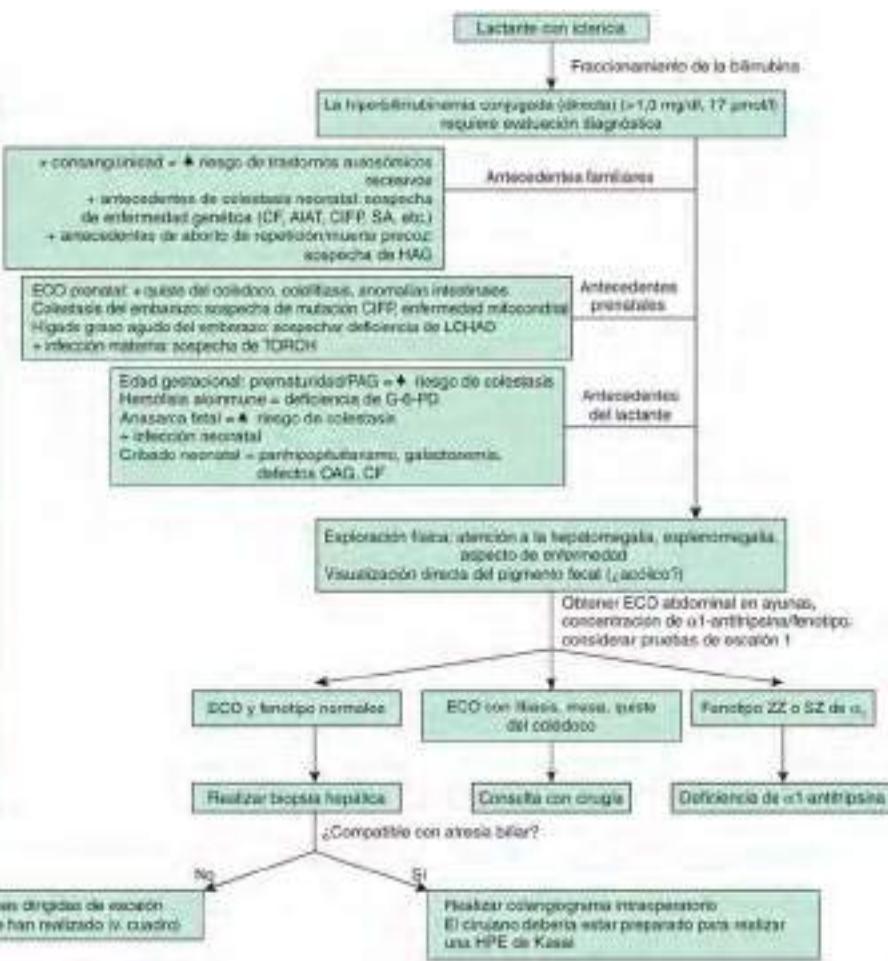


Fig. 382.1 Algoritmo terapéutico para niños de 2-8 semanas de vida con colestasis, basado en guías de práctica clínica. A1AT, deficiencia de alfa-1 antitripsina; ALT, alanina aminotransferasa; SA, síndrome de Alagille; AST, aspartato aminotransferasa; BD, bilirrubina directa; BT, bilirrubina total; CF, fibrosis quística; CIFT, receptor transmembrana de la fibrosis quística; CIFT, colestasis intrahepática familiar progresiva; CMV, citomegalovirus; ECO, ecografía; FA, fosfatasa alcalina; GGT, gamma glutamil transpeptidasa; HAG, hepatopatía aloplasmática gestacional; HC, hemograma completo; HPE, hepatoprotección enterostomía; INR, índice normalizado internacional; LCHAD, deficiencia de 3-hidroxiacil-coenzima A deshidrogenasa de cadena larga (*long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase*); OAG, oxidación de los ácidos grasos; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PEG, pequeño para la edad gestacional; RXT, radiografía de tórax; TSH, tirotropina; VHS, virus herpes simple. (Datos de Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al: Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, J Pediatr Gastroenterol Nutr 64[1]:154-168, 2017; y de Feldman AG, Mack CL: Biliary atresia: clinical lessons learned, J Pediatr Gastroenterol Nutr 61[2]:167-75, 2015.)

hipoxemia o enfermedades metabólicas se sospechan por una elevación considerable de los niveles de aminotransferasas séricas. La colestasis (enfermedad obstructiva) implica la regurgitación de los componentes de la bilis hacia el suero, con la consiguiente elevación de los niveles de bilirrubina total y conjugada y de los ácidos biliares. El aumento de las concentraciones de FA, de la 5'-nucleotidasa y de la GGT séricas también se considera un indicador sensible de obstrucción o inflamación de la vía biliar. El fraccionamiento del nivel de bilirrubina sérica total en conjugada y no conjugada es útil para distinguir las elevaciones secundarias a hemólisis de las asociadas a una disfunción hepática. El aumento predominante de los niveles de bilirrubina conjugada se considera un indicador relativamente sensible de enfermedad hepatocelular y disfunción excretora hepática.

La alanina aminotransferasa (ALT, transaminasa glutámico-pirúvica sérica) es específica del hígado, mientras que la aspartato aminotransferasa (AST, transaminasa glutámico-oxalacética sérica) se produce también en otros órganos. Las elevaciones más marcadas de ALT y AST se pueden observar en pacientes con lesiones hepatocelulares agudas, que pueden causar un aumento de varios miles de veces en las hepatitis víricas agudas, las lesiones por tóxicos (p. ej., paracetamol), la hipoxia o la hipoperfusión (v. tabla 382.4). Tras un traumatismo abdominal cerrado, las elevaciones paralelas de las aminotransaminasas pueden indicar una lesión hepática de forma precoz. El hecho de que los niveles de AST y

ALT aumenten o disminuyan de forma diferencial en ocasiones aporta información útil. En la hepatitis aguda la elevación de ALT puede ser mayor que la de AST; lo contrario ocurre en las hepatopatías alcohólicas, las infecciones fulminantes por virus ECHO y en algunas enfermedades metabólicas. En las hepatopatías crónicas y en las obstrucciones biliares intra- y extrahepáticas se producen incrementos menos marcados de estas enzimas. La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y otras formas de hígado graso no alcohólico cursan con niveles elevados de amino-transaminasas séricas.

La función de síntesis hepática se mide a través de los niveles de albúmina y proteínas séricas y del TP y el INR. También puede resultar útil determinar los niveles de globulinas séricas y las cantidades relativas de cada fracción de las globulinas. Los pacientes con hepatitis autoinmunitaria suelen tener unos niveles elevados de γ-globulina y unos títulos altos de anticuerpos antimúsculo liso, antinucleares y antimicrosomas hepáticos y renales. También se pueden observar anticuerpos antimitocondriales en pacientes con hepatitis autoinmunitaria. La elevación de los niveles de α-fetoproteína puede sugerir la presencia de un hepatoma, hepatoblastoma o tirosinemia hereditaria. La hipoalbuminemia se debe a la disminución de síntesis de albúmina y puede complicar una hepatopatía grave y servir como indicador pronóstico. Los pacientes con insuficiencia hepática fulminante o una hepatopatía grave pueden tener deficiencias de factor V y también de factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X). Si se produce una prolongación del TP

o del INR como consecuencia de la malabsorción intestinal de la vitamina K (por la colestasis) o del menor aporte en la dieta de esta vitamina, su administración parenteral debería corregir la coagulopatía y normalizar estos valores en 12-24 horas. La falta de respuesta a la administración de vitamina K parenteral indica una hepatopatía grave. Los valores bajos mantenidos de factor VII son indicadores de mal pronóstico en pacientes con hepatopatías fulminantes.

La interpretación de los resultados de las pruebas bioquímicas sobre la estructura y la función hepáticas se debe realizar teniendo en cuenta los cambios secundarios a la edad. La actividad de la FA varía mucho según la edad. Los niños con un crecimiento normal tienen unos valores de FA significativamente elevados por la llegada al suero de la isoenzima originada en el hueso, sobre todo en adolescentes en fases de crecimiento rápido. Por tanto, no debe considerarse sugestivo de enfermedad hepática o biliar un incremento aislado de FA si todas las demás pruebas de función hepática son normales. Otras enzimas, como la 5'-nucleotidasa y la GGT están elevadas en los cuadros de colestasis y pueden ser más específicas de enfermedad hepatobiliar. La 5'-nucleotidasa no se encuentra en el hueso. La GGT tiene una actividad elevada en las primeras fases de la vida, que se reduce de forma rápida con la edad. Las concentraciones de colesterol aumentan durante toda la vida pero pueden estar muy elevados en los pacientes con colestasis intra- como extrahepática, mientras que pueden estar bajos en las hepatopatías agudas graves, como la hepatitis.

Los valores de amoníaco sérico se deben interpretar con cuidado por la variabilidad en sus determinantes fisiológicos y las dificultades inherentes a su determinación en laboratorio.

BIOPSIA HEPÁTICA

Esta prueba combinada con los datos clínicos puede orientar sobre la etiología de la lesión hepatocelular o la enfermedad colestásica en la mayoría de los casos. Las muestras de tejido hepático se pueden usar para establecer un diagnóstico histológico exacto en los pacientes con colestasis neonatal, hepatitis crónica, EHNA y otras formas de hígado graso no alcohólico, enfermedades metabólicas hepáticas, colestasis intrahepática, fibrosis hepática congénita o hipertensión portal de causa no identificada. La muestra también puede emplearse para realizar análisis enzimáticos ante la sospecha de una metabolopatía congénita y para analizar el depósito de sustancias como hierro, cobre u otros metabolitos específicos. Las biopsias hepáticas permiten estudiar las respuestas a los tratamientos o detectar complicaciones de estos que pueden causar hepatotoxicidad, como el ácido acetilsalicílico, los antiinfecciosos (minociclina, ketoconazol, isoniazida), los antimetabolitos, los antineoplásicos o los anticomiciales.

En lactantes y niños se puede obtener con facilidad una biopsia hepática mediante punción por vía percutánea. La cantidad de tejido obtenida suele bastar, incluso en lactantes pequeños, para realizar la interpretación histológica y el análisis bioquímico en caso necesario. La biopsia hepática percutánea es segura incluso en niños de tan solo 1 semana de vida. Las contraindicaciones al abordaje percutáneo incluyen prolongación del TP o INR, trombocitopenia, sospecha de lesiones vasculares, quísticas o infecciosas en el trayecto de la aguja y ascitis grave. Si la transfusión de plasma fresco congelado o plaquetas no consigue corregir el TP prolongado, el INR o la trombocitopenia, se tendrá que obtener la muestra de tejido por técnicas alternativas, como una laparotomía abierta (muestra en cuña) realizada por los cirujanos o la vía transyugular bajo control ecográfico o fluoroscópico y realizada por un radiólogo intervencionista pediátrico experimentado en una sala dotada de fluoroscopia. El riesgo de complicaciones como hemorragia, hematoma, fistula arteriovenosa, neumotorax o peritonitis biliar es bajo.

PRUEBAS DE IMAGEN HEPÁTICAS

Existen diversas técnicas para valorar la forma, el tamaño y la arquitectura del hígado, así como la anatomía de las vías biliares intra- y extrahepáticas. Aunque las técnicas de imagen no permiten realizar un diagnóstico histológico o bioquímico exacto, pueden ayudar a responder algunas preguntas específicas, como si la hepatomegalia se debe a la acumulación de grasa o glucógeno o si existe un tumor o un quiste. Estas pruebas también permiten guiar estudios adicionales, como la biopsia percutánea, y también realizar una derivación rápida de los pacientes con obstrucción biliar a un cirujano. La elección del procedimiento de imagen debe formar parte de una estrategia diagnóstica pensada con cuidado y que evite la repetición innecesaria de pruebas.

La *radiografía simple* puede sugerir hepatomegalia, aunque la exploración física cuidadosa proporciona una valoración más fiable del tamaño hepático. El hígado podría tener una densidad inferior a la normal en los pacientes con

infiltración grasa, o superior en los que tienen depósitos de metales pesados, como hierro. Una masa hepática o en las vías biliares puede desplazar las asas de intestino llenas de aire. Se pueden reconocer calcificaciones hepáticas (neoplasias o parásitos) en los vasos (trombosis de la vena porta) o en la vesícula o la vía biliar (cálculos). También se pueden observar acumulaciones de gas dentro del hígado (absceso), en la vía biliar o en la circulación portal (enterocolitis necrotizante).

La *ecografía* informa sobre el tamaño, la composición y el flujo sanguíneo hepáticos. Se observa una mayor ecogenicidad en el hígado graso y se pueden detectar masas de tan solo 1-2 cm. La ecografía ha sustituido a la colangiografía para la detección de cálculos en la vesícula o la vía biliar. Incluso en neonatos, la ecografía permite determinar con precisión el tamaño vesicular, detectar dilataciones de la vía y definir un quiste en el colédoco. En los lactantes con atresia biliar la ecografía puede mostrar una vesícula biliar pequeña o ausente, falta de visualización del colédoco y presencia del signo del cordón triangular (una densidad ecogénica de forma triangular/tubular a nivel de la bifurcación de la porta y que se corresponde con restos fibrosos en el hilio hepático). En las enfermedades metabólicas (glucogenosis) o en la esteatosis hepática (obesidad, malnutrición, alimentación parenteral, corticoides) puede observarse un parénquima hepático hiperecogénico. En los pacientes con hipertensión portal la ecografía Doppler permite valorar la permeabilidad de la vena porta y demostrar la circulación colateral, al tiempo que valora el tamaño del bazo y el volumen de ascitis. Esta técnica permite detectar cantidades relativamente pequeñas de *ascitis*. La ecografía Doppler ha resultado útil para valorar la permeabilidad de los vasos tras el trasplante hepático. En pacientes con lesiones hepáticas, los agentes intravenosos más nuevos consistentes en burbujas de gas insoluble con una cubierta lipoproteica han permitido la caracterización ecográfica de la lesión con contraste, sin los riesgos asociados que suelen acompañar a las modalidades de imagen más tradicionales, como la TC (radiación, lesión renal inducida por contraste) y la *resonancia magnética* (RM; sedación).

La TC aporta una información similar a la de la ecografía, pero es menos adecuada para los pacientes menores de 2 años por el pequeño tamaño de las estructuras, la escasez de grasa intraabdominal para contraste y la necesidad de emplear una sedación profunda o anestesia general. La TC puede resultar más exacta que la ecografía para diagnosticar lesiones focales, como tumores, quistes o abscesos. La TC con contraste puede mostrar neoplasias, cuya densidad es muy similar a la del parénquima hepático normal. Cuando se sospeche la presencia de un tumor hepático, la TC se considera en la actualidad la técnica de elección para definir la extensión anatómica si se trata de una lesión sólida o quística y su vascularización. También puede mostrar diferencias sutiles en la densidad del parénquima hepático y el coeficiente de atenuación hepático medio es menor en la infiltración grasa.

La RM es una alternativa útil que limita la exposición a radiación. La colangiografía por RM puede ser útil para distinguir las lesiones de la vía biliar. La RM con gadoxetato disódico puede ayudar a detectar y caracterizar lesiones hepáticas focales conocidas o sospechadas. La TC o la RM permiten valorar el nivel exacto de la obstrucción con más exactitud que la ecografía a la hora de distinguir la colestasis obstructiva de la no obstructiva. La TC y la ecografía se pueden usar también para guiar la realización de biopsias con aguja fina por vía percutánea, para la aspiración de lesiones específicas o para realizar una colangiografía.

La *elastografía* es un nuevo método no invasivo para la valoración de la rigidez hepática, un parámetro del desarrollo de fibrosis hepática en pacientes con hepatopatías. Se han desarrollado métodos basados en la ecografía y en la RM. Estas técnicas no invasivas permiten controlar la progresión de la fibrosis y el desarrollo de cirrosis, caracterizan mejor los tumores hepáticos y permiten una clasificación pronóstica de enfermedades como el hígado graso no alcohólico y la esteatohepatitis no alcohólica y la EHNA.

La *gammagrafía* se basa en la captación selectiva de un radiofármaco. Los más usados son azufre coloidal marcado con tecnecio 99m (^{99m}Tc), que es fagocitado por las células de Kupffer, agentes ácido iminodiacético- ^{99m}Tc , captados por los hepatocitos y excretados en la bilis igual que la bilirrubina, y galio 67, que se concentra en las células neoplásicas e inflamatorias. La resolución anatómica de la gammagrafía hepática suele ser menor que la conseguida con TC, RM o ecografía.

La gammagrafía con azufre coloidal ^{99m}Tc puede detectar lesiones focales (tumores, quistes, abscesos) > 2-3 cm de diámetro. Esta técnica permite evaluar a los pacientes con sospecha de cirrosis y con captación hepática parcheada y desplazamiento de la captación del coloide del hígado a la médula ósea.

La *colangiografía* (visualización directa de las vías biliares intra y extrahepática tras la inyección de material opaco) es necesaria en algunos pacientes para valorar la causa, localización o extensión de la obstrucción biliar. La

colangiografía transhepática percutánea con aguja fina es la técnica de elección en lactantes y niños pequeños. La probabilidad de opacificar la vía biliar es excelente en los pacientes con conductos dilatados en la TC, la ecografía o la RM. Se ha utilizado la colangiografía percutánea transhepática para delimitar el sistema de conductos biliares.

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica es un método alternativo para explorar los conductos biliares en niños mayores. Se sonda la papila de Vater bajo visualización directa con un fibroendoscopio y se inyecta contraste dentro de los conductos biliares y pancreáticos para resaltar la anatomía. La ventaja de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica es que permite intervenciones endoscópicas en el árbol biliar extrahepático (extracción de cálculos, colocación de endoprótesis).

La angiografía selectiva del tronco celíaco, la arteria mesentérica superior o la arteria hepática permite visualizar la circulación hepática o portal. Esta técnica permite la exploración tanto del sistema arterial como venoso del hígado. Se suele requerir una angiografía para determinar la irrigación de los tumores antes de la cirugía, y también es útil en pacientes con sospecha o diagnóstico conocido de hipertensión portal. Esta técnica permite valorar la permeabilidad del sistema porta, la magnitud del flujo colateral y el calibre de los vasos evaluados a la hora de plantearse un procedimiento de derivación vascular. La RM aporta una información similar.

PLANTEAMIENTO DIAGNÓSTICO ANTE LOS LACTANTES CON ICTERICIA

Los lactantes con buen aspecto pueden tener ictericia colestásica. La atresia biliar y la hepatitis neonatal son las causas más frecuentes de colestasis a comienzos de la lactancia. La atresia biliar comporta un mal pronóstico a menos que se identifique de modo precoz. La mejor forma de resolver este trastorno es con la reconstrucción quirúrgica precoz (45-60 días de edad). La anamnesis, la exploración física y la detección de una hiperbilirrubinemia conjugada por medio de la determinación de la bilirrubina total y directa son las primeras etapas en la evaluación del lactante icterico (v. fig. 382.1). Se debe consultar con un gastroenterólogo pediátrico a comienzos de la evaluación.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.



Fig. 383.1 Colestasis neonatal. Enfoque conceptual del grupo de enfermedades que se presentan como colestasis en el recién nacido. Hay áreas que se solapan. Los pacientes con atresia biliar extrahepática pueden tener cierto grado de lesión intrahepática. A los pacientes con hepatitis neonatal «idiopática» puede descubrírseles en el futuro que tienen una enfermedad primaria de origen metabólico o vírico.

MECANISMOS

La hepatopatía metabólica causada por errores congénitos de la síntesis o el transporte de los ácidos biliares se asocia con acumulación de ácidos biliares tóxicos y con fracaso de la producción normal de ácidos biliares tróficos y coleréticos. Las manifestaciones clínicas e histológicas son inespecíficas y similares a las observadas en otras formas de lesión hepatobiliar neonatal. También es posible que ciertos mecanismos autoinmunitarios causen algunas de las formas enigmáticas de lesión hepática neonatal.

Algunas manifestaciones histológicas de lesión hepática al comienzo de la vida no se observan en pacientes mayores. La transformación de los hepatocitos en células gigantes ocurre con frecuencia en lactantes con colestasis y puede aparecer en cualquier forma de lesión hepática neonatal. Sin embargo, es más frecuente y más grave en las formas intrahepáticas de colestasis. Los hallazgos clínicos e histológicos de pacientes con hepatitis neonatal o con atresia biliar tienen ciertas similitudes pero hay características distintivas. El proceso básico común a todas es una lesión inicial no identificada causante de inflamación de los hepatocitos o de las células del tracto biliar. Si el epitelio del conducto biliar es la localización predominante de la enfermedad puede producirse colangitis que culmina en esclerosis progresiva y estrechamiento del árbol biliar, siendo el último estadio la obliteración completa (*atresia biliar*). La lesión de los hepatocitos puede presentar el cuadro clínico e histológico de la «hepatitis neonatal». Esta explicación no es válida para el mecanismo preciso, pero sí para los casos bien documentados de evolución posnatal inesperada de las enfermedades; los lactantes que al principio se consideraba que tenían hepatitis neonatal, con un sistema biliar permeable en la colangiografía, pueden más tarde manifestar una atresia biliar.

Las anomalías funcionales de la producción de flujo biliar también pueden causar colestasis neonatal. El flujo biliar depende directamente de que la excreción de ácidos biliares sea eficaz. Durante la fase de relativa ineficacia del transporte y del metabolismo de los ácidos biliares por los hepatocitos que se produce al principio de la vida, las lesiones hepáticas leves pueden reducir aún más el flujo biliar e inducir la producción de ácidos biliares atípicos y potencialmente tóxicos. La afectación selectiva de un solo paso en el proceso secuencial de excreción hepática produce la manifestación de un síndrome colestásico completo. Se encuentran defectos específicos en la síntesis de ácidos biliares en lactantes con diversas formas de colestasis intrahepática (tabla 383.1). Las formas graves de colestasis familiar han sido asociadas con hemocromatosis neonatal, una enfermedad gestacional mediada por aloinmunidad (anticuerpos maternos contra hepatocitos fetales) que responde a la inmunoglobulina intravenosa materna. Se sabe que la sepsis produce colestasis, posiblemente mediada por una endotoxina producida por *Escherichia coli*.

Capítulo 383 Colestasis

383.1 Colestasis neonatal

H. Hesham Abdel-Kader Hassan y William F. Balistreri

La colestasis neonatal se define desde el punto de vista bioquímico como la elevación prolongada de la concentración sérica de bilirrubina pasados los primeros 14 días de vida. La ictericia que aparece después de 2 semanas de vida sigue progresando o no se resuelve a esa edad debe evaluarse determinando el nivel de bilirrubina conjugada.

La colestasis en el recién nacido puede deberse a infecciones o a anomalías genéticas, metabólicas o de carácter indefinido que producen obstrucción mecánica del flujo de bilis o afectación funcional de la función hepática de excreción y de secreción de la bilis (v. tabla 383.1). Las lesiones mecánicas incluyen el estrechamiento o la obstrucción del conducto colédoco, y la atresia biliar es la anomalía obstructiva prototípica en este caso. El deterioro funcional de secreción de bilis puede deberse a defectos congénitos o a lesión de las células hepáticas o del aparato secretor biliar.

La colestasis neonatal puede ser una enfermedad extra o intrahepática (fig. 383.1). Las características clínicas de todas las formas de colestasis son similares entre sí. En un recién nacido afectado, el diagnóstico de algunos cuadros como galactosemia, fibrosis quística, sepsis o hipotiroidismo es relativamente sencillo, pero en la mayoría de los casos la causa de colestasis es más incierta. Es especialmente difícil diferenciar entre atresia biliar y hepatitis neonatal idiopática.

EVALUACIÓN

La identificación de la colestasis requiere una evaluación precoz para diagnosticar con precisión la causa ([tabla 383.2](#)). Aunque la colestasis en el recién nacido puede ser la expresión inicial de numerosos trastornos (algunos graves), las manifestaciones clínicas suelen ser parecidas y aportan pocas

claves respecto a la etiología. Los lactantes afectados presentan ictericia, coluria, heces claras o acólicas y hepatomegalia, todo ello a causa de la disminución del flujo biliar bien por lesión de los hepatocitos o bien por obstrucción del conducto biliar. La disfunción de la síntesis hepática puede causar hipoprotróمبinemia y hemorragias. La administración de vitamina K debe ser el tratamiento inicial de los bebés con colestasis para prevenir hemorragias (intracraneales).

Al contrario que la hiperbilirrubinemia no conjugada, que puede ser fisiológica, la colestasis (elevación de cualquier grado de la bilirrubina conjugada) en el recién nacido **siempre es patológica** y es imperativo diferenciar la causa con prontitud. La prioridad máxima es reconocer las afecciones que causan la colestasis y cuáles tienen tratamiento específico para prevenir una lesión adicional y evitar las complicaciones a largo plazo, como sepsis, endocrinopatía (hipotiroidismo o panhipopituitarismo), hepatotoxicidad nutricional causada por una enfermedad metabólica concreta (galactosemia) u otras enfermedades metabólicas (tirosinemias).

Otra posible enfermedad metabólica tratable, la deficiencia de lipasa ácida lisosómica (D-LAL), es una rara enfermedad por almacenamiento lisosómico autosómico recessiva que provoca una mutación del gen de la lipasa ácida lisosómica (*LIPA*). La mutación causa una disminución de la actividad de la LAL, lo que conlleva la acumulación de colesterol ésteres y, en menor grado, de triglicéridos en múltiples órganos, como el hígado, el bazo, las glándulas suprarrenales, los ganglios linfáticos, la mucosa intestinal, el endotelio vascular y el músculo esquelético. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad puede presentarse con dos fenotipos principales: enfermedad de Wolman de inicio en la lactancia y enfermedad por almacenamiento de colesterol ésteres más tardía. La D-LAL suele presentarse en los lactantes con una evolución aguda grave que progresiva a insuficiencia hepática. La sebelipasa alfa (enzima LAL humana recombinante) está aprobada para el tratamiento de los pacientes con D-LAL.

La enfermedad hepatobiliar puede ser la primera manifestación de una deficiencia homocigótica de α_1 -antitripsina o de fibrosis quística. La hepatopatía neonatal también puede asociarse con sífilis congénita e infecciones víricas específicas, sobre todo por virus ECHO y virus herpes, incluidos los citomegalovirus. Estos patógenos suponen un pequeño porcentaje de casos de síndrome de hepatitis neonatal. Los virus de la hepatitis (A, B y C) rara vez causan colestasis neonatal.

Los trastornos mitocondriales pueden presentarse con insuficiencia hepática neonatal, o colestasis; en este grupo destacan los defectos de la cadena respiratoria y los síndromes de depleción del ADN mitocondrial ([tabla 383.3](#)).

La etapa última y fundamental en la evaluación de los recién nacidos con colestasis consiste en diferenciar la atresia biliar extrahepática de la hepatitis neonatal.

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA Hepatitis neonatal

El término *hepatitis neonatal* implica colestasis intrahepática ([v. fig. 383.1](#)), que tiene varias formas ([v. tablas 383.1 y 383.3](#)).

Tabla 383.1 Subtipos propuestos de colestasis intrahepática

- A. Trastornos del transporte de membrana y secreción
 - 1. Trastornos de la secreción canalicular
 - a. Transporte de ácidos biliares: deficiencia BSEP
 - i. Persistente, progresiva (CIFP tipo 2)
 - ii. Recurrente benigna (CIRB tipo 2)
 - b. Transporte de fosfolípidos: deficiencia de MDR3 (CIFP tipo 3)
 - c. Transporte de iones: fibrosis quística (CFTR)
 - d. Defecto de la unión estrecha (deficiencia de TJP2)
 - 2. Trastornos complejos multiorgánicos
 - a. Deficiencia de FIC1
 - i. Persistente progresiva (CIFP tipo 1, enfermedad de Byler)
 - ii. Recurrente benigna (CIRB tipo 1)
 - b. Colangitis esclerosante neonatal (*CLDN1*)
 - c. Síndrome de artrogriposis-disfunción renal-colestasis (*VPS33B*)
- B. Trastornos de la biosíntesis, conjugación y regulación de los ácidos biliares
 - 1. Deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide-5 β -reductasa
 - 2. Deficiencia de 3 β -hidroxi-5-C₂₇-esteroide deshidrogenasa isomerasa
 - 3. Deficiencia de oxisterol 7 α -hidroxilasa
 - 4. Deficiencia de ácido biliar-CoA ligasa
 - 5. Deficiencia de BAAT (hipercolanemia familiar)
 - 6. Deficiencia de receptor farnesoide X (FXR)
- C. Trastornos de la embriogénesis
 - 1. Síndrome de Alagille (defecto de Jagged 1, síndrome de escasez de conductos biliares)
 - 2. Malformación de la placa ductal (NPPAR, HPPAD, enfermedad de Caroli)
- D. No clasificada («hepatitis neonatal» idiopática): mecanismo desconocido

Nota: la deficiencia de FIC1, la deficiencia de BSEP y algunos de los trastornos de la biosíntesis de ácidos biliares se caracterizan clínicamente por unos bajos niveles de GGT sérica a pesar de la presencia de colestasis. En todos los demás trastornos enumerados el nivel de GGT sérica está elevado.

BAAT, transportador de ácido biliares; BSEP, bomba exportadora de sales biliares; CIFP, colestasis intrahepática familiar progresiva; CIRB, colestasis intrahepática recurrente benigna; GGT, γ -glutamil transpeptidasa; HPPAD, hepatopatía poliquística autosómica dominante (quistes solo en el hígado); NPPAR, nefropatía poliquística autosómica recessiva (quistes en el hígado y riñón).

De Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, et al: Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the study of liver diseases single-topic conference, *Hepatology* 42(1):222-235, 2005.

Tabla 383.2 Valor de las pruebas específicas para la evaluación de pacientes con sospecha de colestasis neonatal

PRUEBA	VALOR DE LA PRUEBA
Fraccionamiento de la bilirrubina sérica (es decir, evaluación del nivel sérico de bilirrubina conjugada)	Indica colestasis
Valoración del color de las heces (¿tiene el bebé heces pigmentadas o acólicas?)	Indica flujo biliar hacia el intestino
Medición de ácidos biliares en suero y orina	Confirma colestasis; un nivel bajo indica un error congénito de la biosíntesis de ácidos biliares
Función de síntesis hepática (albúmina, estudio de coagulación)	Indica gravedad de la disfunción hepática
Fenotipo de α_1 -antitripsina	Sugiere (o excluye) un fenotipo ZZ del inhibidor de proteasa
Tiroxina y tirotropina	Sugiere (o excluye) endocrinopatía
Actividad enzimática de lipasa ácida lisosómica	Sugiere (o excluye) deficiencia de lipasa ácida lisosómica
Cloruro en sudor y análisis de mutación	Sugiere (o excluye) fibrosis quística
Aminoácidos en suero y orina y sustancias reductoras en orina	Sugiere (o excluye) hepatopatía metabólica
Ecografía	Sugiere (o excluye) quiste de colédoco; puede detectar el signo del cordón triangular, sugestivo de atresia biliar
Biopsia hepática	Distingue la atresia biliar; sugiere diagnóstico alternativo

Tabla 383.3 Clasificación fenotípica de las hepatopatías mitocondriales primarias

Defectos de la CR (transporte de electrones) (OXPHOS)

- Insuficiencia hepática neonatal
 - Deficiencia del complejo I
 - Deficiencia del complejo IV (mutaciones de *SCO1*)
 - Deficiencia del complejo III (mutaciones de *BCS1L*)
 - Deficiencia del coenzima Q
 - Deficiencias de múltiples complejos (mutaciones de factores de transferencia y elongación)
 - Síndrome de depleción del ADNmt (mutaciones de *DUGOK*, *MPV17*, *POLG*, *SUCLG1*, *C10orf2/Twinkle*)
- Disfunción o insuficiencia hepática de inicio tardío
 - Enfermedad de Alpers-Huttenlocher (mutaciones de *POLG*)
 - Síndrome de la médula ósea-páncreas de Pearson (deleción del ADN mitocondrial)
 - Encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial (mutaciones de *TYMP*)
 - NHN (mutaciones de *MPV17*)

Defectos de la oxidación de los ácidos grasos

- 3 hidroxiacil-coenzima A deshidrogenasa de cadena larga
- Deficiencias de carnitina palmitoiltransferasa I y II
- Deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa

Deficiencias de enzimas del ciclo de la urea

Deficiencia de flavoproteína de transferencia de electrones y de flavoproteína de transferencia de electrones deshidrogenasa

Deficiencia de fosfoenolpiruvato carboxicinasa (mitocondrial); hiperglucemia no cetósica

Deficiencia de citrina; colestasis intrahepática neonatal causada por deficiencia de citrina (mutaciones de *SLC25A13*)

CR, cadena respiratoria; NHN, neurohepatopatía de los navajos; OXPHOS, fosforilación oxidativa.

De Lee WS, Sokol RJ: Mitochondrial hepatopathies: advances in genetics, therapeutic approaches, and outcomes, *J Pediatr* 163(4):942-948, 2013, Table 1, p. 943.

La hepatitis neonatal idiopática, que puede ser esporádica o corresponder a una forma familiar, es una enfermedad de causa desconocida. Presumiblemente, los pacientes con la forma esporádica tienen una enfermedad metabólica o vírica específica aunque todavía sin definir. Por otra parte, las formas familiares pueden reflejar una alteración genética o metabólica. En el pasado, en esta categoría se incluía a los pacientes con deficiencia de α₁-antitripsina.

El síndrome de Aagenaes es una forma de colestasis intrahepática familiar asociada con linfedema de las extremidades inferiores. El motivo de esta asociación se desconoce y puede atribuirse a la disminución del flujo linfático hepático o a una hipoplasia linfática hepática. Los pacientes suelen presentar episodios de colestasis con elevación de los niveles séricos de aminotransferasas, fosfatasa alcalina y ácidos biliares. Entre episodios, los pacientes suelen permanecer asintomáticos y los indicadores bioquímicos mejoran. En comparación con otros tipos de colestasis neonatal hereditaria, los pacientes con este síndrome tienen un pronóstico relativamente bueno. El locus genético del síndrome de Aagenaes se ubica en un intervalo de 6,6 cM del cromosoma 15q.

El síndrome de Zellweger (cerebrohepatorenal) es un trastorno genético autosómico recesivo infrecuente caracterizado por una degeneración progresiva del hígado y los riñones. La incidencia se estima en 1/100.000 nacimientos; la enfermedad suele tener un desenlace mortal hacia los 6-12 meses de edad. Los niños afectados presentan hipotonía generalizada grave y una afectación intensa de la función neurológica con retraso psicomotor. La forma de la cabeza es anómala y la cara inusual, hay hepatomegalia, quistes en la corteza renal, calcificación en forma de puntos en las rótulas y el trocánter mayor, así como anomalías oculares. En la exploración ultraestructural se observa la ausencia de peroxisomas en las células hepáticas. El diagnóstico prenatal se puede realizar mediante el análisis de la actividad de las enzimas peroxisómicas (dihidroacetona-fosfato aciltransferasa), metabolitos peroxisómicos, o técnicas de cribado molecular. La RM realizada en el tercer trimestre permite analizar la formación de circunvoluciones y la mielinización cerebral, lo que facilita el diagnóstico prenatal de este síndrome.

La enfermedad neonatal por depósito de hierro (hemocromatosis neonatal, hepatopatía aloinmune gestacional) es una enfermedad de progresión rápida caracterizada por el aumento de los depósitos de hierro en el hígado, el corazón y los órganos endocrinos sin que se incrementen en el sis-

tema reticuloendotelial. Los pacientes presentan insuficiencia multiorgánica y menor supervivencia. Se han registrado casos de incidencia familiar, y es frecuente que en la misma familia haya varios recién nacidos afectados de forma repetida. Se trata de un trastorno aloinmune con anticuerpos maternos dirigidos contra el hígado fetal. La lesión hepática provoca una disminución de la expresión hepática de hepcidina y, por tanto, la disregulación del flujo de hierro placentario. La hemocromatosis neonatal (o pérdida del feto) parece ser una **enfermedad aloinmune gestacional** y la recurrencia de la hemocromatosis neonatal grave en los embarazos de riesgo puede reducirse mediante el tratamiento materno con inmunoglobulina intravenosa semanal en dosis altas (1 g/kg) desde las 18 semanas de edad gestacional.

Los hallazgos de laboratorio consisten en hipoglucemias, hiperbilirrubinemia, hipalbuminemia, hiperferritinemia e hipoprotróمبrombinemia profunda. Los niveles de aminotransferasas séricas pueden estar elevados al principio, pero se normalizan al avanzar la enfermedad. El diagnóstico suele confirmarse mediante biopsia de la mucosa bucal o por RM que pone de manifiesto siderosis extrahepática. El pronóstico es malo, aunque el trasplante hepático puede ser curativo.

Aunque el trasplante hepático para los lactantes con hemocromatosis neonatal tiene una tasa elevada de pérdida del injerto y de mortalidad, los resultados son equivalentes a los de los receptores de la misma edad con insuficiencia hepática aguda por otras causas. Se ha descrito que la inmunoterapia con exanguinotransfusión e inmunoglobulina i.v. mejora el resultado y reduce la necesidad de trasplante hepático en pacientes con hemocromatosis neonatal. El diagnóstico diferencial engloba la linfohistiocitosis hemofagocítica.

Trastornos del transporte, secreción, conjugación y biosíntesis de ácidos biliares

La colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 1 (CIFP 1) o enfermedad de FIC 1 (antes denominada **enfermedad de Byler**) es una forma grave de colestasis intrahepática. La enfermedad fue descrita inicialmente en el grupo Amish de Jacob Byler. Los pacientes afectados presentan esteatorrea, prurito, raquitismo por deficiencia de vitamina D, cirrosis de desarrollo gradual y unos niveles bajos de γ-glutamil transpeptidasa (GGT). La CIFP 1 (deficiencia de FIC-1) se ha localizado en el cromosoma 18q12 y se debe a un defecto en el gen de F1C1 (ATP8B1; v. [tablas 383.3 y 383.5](#)). El F1C-1 es una adenosina trifosfatasa de tipo P que funciona como aminofosfolípido flipasa, facilitando la transferencia de fosfatidil serina y de fosfatidil etanolamina desde la hemilámina exterior a la interior de la membrana celular. El F1C-1 puede intervenir también en la absorción intestinal de ácidos biliares como se sugiere por el alto nivel de la expresión en el intestino. Un F1C-1 defectivo puede dar lugar también a otra forma de colestasis intrahepática: la **colestasis intrahepática recurrente benigna (CIRB) tipo I**. La enfermedad se caracteriza por brotes recidivantes de colestasis, ictericia y prurito intenso. Los episodios varían de unos pocos al año hasta 1 por década, pero pueden afectar intensamente la calidad de vida. La CIFP tipo 1 puede deberse a una mutación finalizadora, un cambio del marco de lectura y a mutaciones por delección; la CIRB tipo I se debe a mutaciones de aminoácido y de tipo *split*. Por lo general, los pacientes con CIRB tipo I tienen unos niveles séricos normales de colesterol y de GGT.

La CIFP tipo 2 (deficiencia de BSEP) se ha localizado en el cromosoma 2q24 y es similar a la CIFP 1. La enfermedad se debe a defectos de la proteína BSEP, un transportador canalicular de ácidos biliares dependiente de adenosina trifosfato (*ABCB11*). La hepatopatía progresiva es consecuencia de la acumulación de ácidos biliares secundaria a la reducción de la secreción canalicular de ácidos biliares. También se han descrito mutaciones del gen *ABCB11* en otro trastorno, CIRB tipo 2, caracterizado por brotes recidivantes de colestasis.

A diferencia de la CIFP 1 y la CIFP 2, los pacientes con **CIFP tipo 3 (enfermedad MDR3)** tienen niveles altos de GGT. La enfermedad se debe a defectos en una fosfolípido flipasa canalicular, MDR3 (*ABCB4*), que da lugar a una translocación defectiva de la fosfatidilcolina a través de la membrana canalicular. Las madres heterocigotas para este gen pueden desarrollar colestasis intrahepática durante el embarazo.

La **hipercolanemia familiar** se caracteriza por una concentración sérica elevada de ácidos biliares, prurito, retraso del crecimiento y coagulopatía. La hipercolanemia familiar es un rasgo genético complejo asociado con mutación de la ácido biliar coenzima A (CoA):aminoácido N-aciltransferasa (codificada por el gen del transportador de ácidos biliares [*BAAT*]), así como por mutaciones de la proteína 2 de la unión estrecha (codificada por *TJP2*, denominado también *ZO-2*). La mutación de BAAT, que es una enzima que conjuga ácidos biliares, anula la actividad enzimática. Los pacientes homocigotos para esta mutación tienen solo ácidos biliares no conjugados en la bilis. La mutación tanto de BAAT como de *TJP2* puede alterar el trans-

Tabla 383.4 Defectos moleculares causantes de hepatopatía

GEN	PROTEÍNA	FUNCIÓN, SUSTRATO	TRASTORNO
ATP8B1	FIC1	ATPasa de tipo P, aminofosfolípido translocasa que volteo la fosfatidil serina y la fosfatidil etanolamina desde la capa externa a la capa interna de la membrana canalicular	CIFP 1 (enfermedad de Byler), CIRB 1, CFG
ABCB11	BSEP	Proteína canalicular con cassette de unión a ATP (familia de proteínas ABC); actúa como bomba transportadora de ácidos biliares a través del dominio canalicular	CIFP 2, CIRB 2
ABCB4	MDR3	Proteína canalicular con cassette de unión a ATP (familia de proteínas ABC); trabaja como fosfolípido flipasa en la membrana canalicular	CIFP 3, CIG, colelitiasis
AKR1D1	5β-reductasa	Gen de la Δ ⁴ -3-oxoesteroide 5β-reductasa; regula la síntesis de ácidos biliares	SAB: colestasis neonatal con hepatitis de células gigantes
HSD3B7	C27-3β-HSD	Gen 3β-hidroxi-5-C ₂₇ esteroide óxido reductasa (C ₂₇ -3β-HSD); regula la síntesis de ácidos biliares	SAB: colestasis intrahepática crónica
CYP7B1	CYP7B1	Oxiesterol 7α-hidroxilasa; regula la vía ácida de la síntesis de ácidos biliares	SAB: colestasis neonatal con hepatitis de células gigantes
JAG1	JAG1	Proteínas transmembrana de la superficie celular que interactúan con receptores Notch para regular el destino celular durante la embriogénesis	Síndrome de Alagille
TJP2	Proteína de las uniones estrechas	Pertenece a la familia de homólogos de la guanilato cinasa asociados a la membrana implicados en la organización de la unión intercelular epitelial y endotelial; regula la permeabilidad paracelular	Colestasis intrahepática
NR1H4	Receptor nuclear de hormonas	Receptor farnesoide X (FXR), un receptor nuclear de hormonas que regula el metabolismo de los ácidos biliares	Colestasis intrahepática
BAAT	BAAT	Enzima que transfiere la parte de ácido biliar desde el tioéster acil coenzima A a la glicina o a la taurina	CHF
EPHX1	Epóxido hidrolasa	La epóxido hidrolasa microsómica regula la activación y desintoxicación de sustancias químicas exógenas	CHF
ABCC2	MRP2	Proteína canalicular con cassette fijadora de ATP (familia de proteínas ABC); regula el transporte canalicular de los conjugados GSH y arsénico	Síndrome de Dubin-Johnson
ATP7B	ATP7B	ATPasa de tipo P; funciona como bomba exportadora de cobre	Enfermedad de Wilson
CLDN1	Claudina 1	Proteína de unión estrecha	CEN
CIRH1A	Cirhina	¿Señalización celular?	CIINA
CFTR	CFTR	Canal de cloruro con cassette de unión a ATP (familia de proteínas ABC); regula el transporte de cloruro	Fibrosis quística
PKHD1	Fibrocistina	Proteína implicada en la función ciliar y en la tubulogénesis	NPPAR
PRKCSH	Hepatocistina	Se ensambla con la subunidad IIα de glucosidasa en el retículo endoplasmático	HPPAD
VPS33B	Proteína de ordenación vacuolar 33	Regula la fusión de proteínas a la membrana celular	ARC

*γ-glutamil transpeptidasa baja (CIFP tipos 1 y 2, CIRB tipos 1 y 2, ARC).

ARC, síndrome de artritis-disfunción renal-colestasis*; ATP, adenosina trifosfato; BAAT, transportador de ácidos biliares; BSEP, bomba exportadora de sales biliares; CEN, colangitis esclerosante neonatal con ictericia, vacuolas leucocíticas y alopecia; CFG, colestasis familiar de Groenlandia; CFTR, regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística; CIFP, colestasis intrahepática familiar progresiva*; CIG, colestasis intrahepática de la gestación; CIINA, cirrosis infantil india de Norteamérica; CIRB, colestasis intrahepática recurrente benigna; GSH, glutatión; HCF, hipercolanemia familiar; HPPAD, hepatopatía poliquística autosómica dominante; NPPAR, nefropatía poliquística autosómica recesiva; SAB, defecto de síntesis de ácidos biliares.

De Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, et al: Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the study of liver diseases single-topic conference, Hepatology 42(1):222-235, 2005.

porte y la circulación de los ácidos biliares. Los pacientes con hipercolanemia familiar suelen responder a la administración de ácido ursodesoxicólico.

Se ha propuesto que la **biosíntesis defectuosa de ácidos biliares** es un factor desencadenante o perpetuante de los trastornos colestásicos neonatales; la hipótesis es que los errores congénitos de la biosíntesis de ácidos biliares provocan una ausencia de ácidos biliares primarios tróficos o coleréticos y una acumulación de metabolitos atípicos (hepatotóxicos). Los errores congénitos de la biosíntesis de ácidos biliares son una causa de hepatopatía aguda y crónica; su detección precoz permite instaurar la sustitución de los ácidos biliares precisos, con lo que se revierte la lesión hepática. Se han descrito varios defectos específicos, que se detallan a continuación:

- La **deficiencia de Δ⁴-3-oxoesteroide-5β reductasa**, el cuarto paso en el proceso de degradación del colesterol a ácidos biliares primarios, se manifiesta en forma de colestasis intensa e insuficiencia hepática que

aparece poco después del nacimiento, con coagulopatía y lesión hepática grave semejante a la tirosinemia. La histología hepática se caracteriza por alteración lobulillar con células gigantes, transformación seudoacinar y estasis de bilis en los canalículos. La espectrometría de masas mostrará un aumento de la excreción urinaria de ácidos biliares y el predominio de los ácidos oxo-hidroxi y oxo-dihidroxicolenoico. El diagnóstico puede realizarse mediante el análisis de las mutaciones de SRD5B1 (AKR1D1), el gen que codifica la Δ4-3-oxoesteroide 5β-reductasa. El **tratamiento** con ácido cárboxico y ursodesoxicólico conlleva la normalización de los datos bioquímicos, histológicos y clínicos.

- La **deficiencia de la 3β-hidroxi-Δ⁵-C₂₇-esteroide óxido reductasa (3β-HED)**, el segundo paso en la biosíntesis del ácido biliar a partir del colesterol, causa CIFP. Los pacientes suelen tener ictericia y mayores niveles de aminotransferasa y hepatomegalia; los niveles de GGT y de

Tabla 383.5 Colestasis intrahepática familiar progresiva

	PFIC1	PFIC2	PFIC3
Transmisión	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva
Cromosoma	18q21-22	2q24	7q21
Gen	ATP8B1/F1C1	ABCB11/BSEP	ABCB4/MDR3
Proteína	FIC1	BSEP	MDR3
Localización	Hepatocito, colon, intestino, páncreas; en las membranas apicales	Hepatocito, membrana canalicular	Hepatocito, membrana canalicular
Función	Aminofosfolípido flipasa dependiente de ATP; efectos desconocidos en la señalización celular	Transportador de ácidos biliares dependiente de ATP	Translocación de fosfatidilcolina dependiente de ATP
Fenotipo	Colestasis progresiva, diarrea, esteatorrea, retraso del crecimiento, prurito intenso	Hepatitis de células gigantes colestásica rápidamente progresiva, retraso del crecimiento, prurito	Colestasis de inicio más tardío, hipertensión portal, mínimo prurito, litiasis intraductal y en la vesícula biliar
Histología	Colestasis leve inicial; bilis canalicular granular gruesa en ME	Hepatitis de células gigantes neonatal, bilis canalicular amorfa en ME	Proliferación de conductillos biliares, fibrosis periportal, en ocasiones cirrosis biliar
Características bioquímicas	γGT sérica normal; concentraciones de ácidos biliares altas en suero y bajas en la bilis	γGT sérica normal; concentraciones de ácidos biliares altas en suero y bajas en la bilis	γGT sérica elevada; FC biliar baja o ausente; LPX sérica ausente; concentraciones normales de ácidos biliares en la bilis
Tratamiento	Derivación biliar, exclusión ileal, trasplante hepático, pero tras el THO, aparece diarrea, esteatorrea, esteatosis hepática	Derivación biliar, trasplante hepático	AUDC si secreción residual de FC; trasplante hepático

ATP, adenosina trifosfato; AUDC, ácido ursodesoxicólico; BCEP, péptido epítopo de linfocitos B; BSEP, bomba exportadora de sales biliares; CIFP, colestasis intrahepática familiar progresiva; FC, fosfatidilcolina; γGT, γ-glutamil transpeptidasa; LPX, lipoproteína X; ME, microscopía electrónica; THO, trasplante hepático ortotópico.

De Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors: *Liver disease in children*, ed 4, New York, 2014, Cambridge University Press.

coliglicina sérica son *normales*. La histología es variable, oscilando desde hepatitis de células gigantes hasta una hepatitis crónica. El diagnóstico, sugerido mediante espectrometría de masas por la detección en orina de ácidos biliares C²⁴ que conservan la estructura 3β-hidroxi-Δ⁵, puede confirmarse mediante el análisis genético de las mutaciones de *HSD3B7*, el gen que codifica la 3β-HSD. El tratamiento con ácidos biliares primarios, por vía oral para disminuir la actividad de la colesterol 7α-hidroxilasa, limitar la producción de ácidos biliares 3β-hidroxi-Δ⁵ y facilitar el aclaramiento hepático, ha sido eficaz para revertir la lesión hepática.

DEFICIENCIA DE ÁCIDO BILIAR-COENZIMA A LIGASA

La conjugación con los aminoácidos glicina y taurina es el paso final de la síntesis de ácidos biliares. Hay dos enzimas que catalizan la amidación de los ácidos biliares. En la primera reacción se forma un tioéster de CoA por la ácido biliar-CoA ligasa, que es la enzima limitante de la velocidad. La otra reacción implica el acoplamiento de glicina o taurina y la cataliza una ácido biliar-CoA:aminoácido N-aciltransferasa citoplasmática. Los pacientes afectados presentan hiperbilirrubinemia conjugada, retraso del crecimiento o deficiencia de vitaminas liposolubles, y en ellos se ha identificado una mutación del gen de dicha enzima. La administración de conjugados del ácido biliar primario (ácido glicocálico) puede ser beneficiosa y puede corregir la malabsorción de las vitaminas liposolubles y mejorar el crecimiento.

TRASTORNOS DE LA EMBRIOGÉNESIS

El **síndrome de Alagille** (displasia arteriohepática) es el síndrome más común con hipoplasia de conductos biliares intrahepáticos. La *escasez* de conductos biliares (con frecuencia denominada por error *atresia biliar intrahepática*) designa una ausencia o una acusada reducción del número de conductos biliares interlobulares en las tríadas portales, con ramas de tamaño normal de la vena porta y de la arteriola hepática. La biopsia en las primeras fases de la vida pone de manifiesto con frecuencia un proceso inflamatorio que afecta a los conductos biliares; las posteriores muestras de biopsia revelan una disminución de la inflamación con reducción residual del número y diámetro de los conductos biliares, análogo al *síndrome de los conductos biliares evanescentes* observado en adultos con trastornos de mediación inmunitaria. La evaluación seriada de la histología hepática sugiere con frecuencia una destrucción progresiva de los conductos biliares.

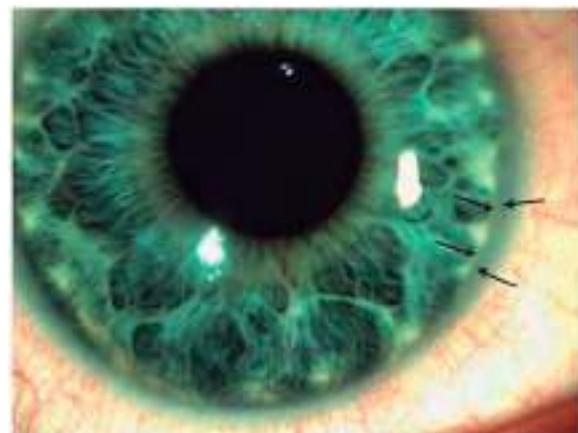


Fig. 383.2 Embriotoxón posterior. (De Turnpenny PD, Ellard S: Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management, Eur J Hum Genet 20(3):251–257, 2012, Fig. 1.)

Las **manifestaciones clínicas** del síndrome de Alagille se expresan en grado variable y pueden ser inespecíficas, incluidos rasgos faciales inusuales (frente ancha, ojos hundidos y muy separados, nariz larga y recta y mandíbula poco desarrollada). También puede haber anomalías oculares (embriotoxón posterior, microcórnea, drusas del disco óptico, cámara anterior superficial), anomalías cardiovasculares (por lo general, estenosis pulmonar periférica, a veces tetralogía de Fallot, atresia pulmonar, comunicación interventricular o interauricular, coartación aórtica), defectos vertebrales (vértebra mariposa, vértebras fusionadas, espina bifida oculta, anomalías costales) y nefropatía tubulointersticial (tabla 383.6, figs. 383.2-383.3). Otros hallazgos, como talla baja, insuficiencia pancreática, vasculopatía (síndrome de Moyamoya, ictus) y espermatogénesis defectuosa, pueden reflejar o producir una deficiencia nutricional. Es probable que los pacientes con síndrome de Alagille tengan prurito, xantomas con hipercolesterolemia marcada y complicaciones neurológicas por deficiencia de vitamina E si no se trata. Las mutaciones

Tabla 383.6 Criterios clásicos, basados en 5 sistemas orgánicos, para el diagnóstico del síndrome de Alagille

SISTEMA/PROBLEMA	DESCRIPCIÓN
Hígado/colestasis	Suele presentarse como ictericia con hiperbilirrubinemia conjugada en el periodo neonatal, a menudo con heces pálidas
Dismorfia facial	Frente ancha, ojos hundidos, en ocasiones con hendiduras palpebrales ascendentes, orejas prominentes, nariz recta con punta bulbosa y barbilla puntiaguda que confiere a la cara un aspecto un tanto triangular
Cardiopatía congénita	Con más frecuencia, estenosis periférica de la arteria pulmonar, pero también atresia pulmonar, comunicación interauricular, comunicación interventricular y tetralogía de Fallot
Anomalías del esqueleto axial/vertebrales	Se pueden observar vértebras en «mariposa» en una radiografía anteroposterior, y en ocasiones hemivértebras, fusión de vértebras adyacentes y espina bifida oculta
Ojo/embriotoxón posterior	Defectos de la cámara anterior, en la mayoría de los casos embriotoxón, que es la prominencia del anillo de Schwalbe en la unión entre el iris y la córnea

De Turnpenny PD, Ellard S: Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management, Eur J Hum Genet 20(3):251–257, 2012, Table 1, p. 252.



Fig. 383.3 Vértebras en mariposa observadas en las regiones torácica y lumbar superior. El niño se había sometido a cirugía cardíaca, lo que explica la presencia de las suturas metálicas visibles. (De Turnpenny PD, Ellard S: Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management, Eur J Hum Genet 20[3]:251–257, 2012, Fig. 2.)

del gen humano Jagged 1 (*JAG1*), que codifica un ligando del receptor Notch, están vinculadas con ~90% de los pacientes con síndrome de Alagille. El síndrome de Alagille tipo 2 se debe a mutaciones en *NOTCH2*. Aunque la cirrosis y las manifestaciones de hepatopatía terminal son infrecuentes al comienzo de la vida, algunos pacientes pueden desarrollar más adelante estas complicaciones. El tratamiento a largo plazo incluye la monitorización de la función cardíaca y renal, así como el cribado para el desarrollo de carcinoma hepatocelular.

ATRESIA BILIAR

El término *atresia biliar* es impreciso, porque la anatomía de los conductos biliares anormales varía mucho de unos pacientes a otros. Una denominación más exacta que refleja la fisiopatología sería la de colangiopatía obliterante no quística. La *colangiopatía obliterante* puede dividirse en dos tipos principales: quística y no quística. Entre los trastornos quísticos se engloban los diferentes tipos de **quistes del colédoco**, mientras que las formas no quísticas son variantes diferentes de la atresia biliar además de la colangitis esclerosante neonatal.

La **atresia biliar quística** es una variante infrecuente de la atresia biliar (alrededor del 10-20% de los casos) y tiene un pronóstico relativamente favorable, sobre todo con cirugía precoz. Este trastorno suele diagnosticarse erróneamente como un quiste del colédoco. Sin embargo, se puede diferenciar por la ausencia de revestimiento epitelial en la atresia biliar, así como por la falta de comunicación con los conductos biliares intrahepáticos que se observa en la colangiografía intraoperatoria.

Hay tres variantes principales de **atresia biliar no quística** (fig. 383.4). El **primer tipo** (atresia biliar corregible), que se presenta solo en el 7% de los casos, se caracteriza por la permeabilidad de los conductos biliares extrahepáticos proximales con atresia del conducto biliar distal. En el

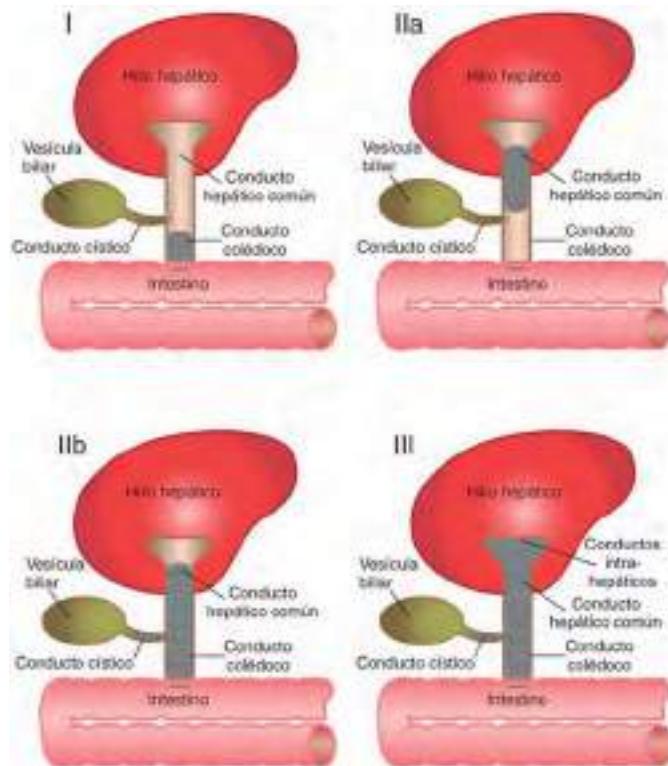


Fig. 383.4 Clasificación de la atresia biliar en función del área de afectación (color gris). Tipo I: atresia del conducto biliar distal con conducto biliar extrahepático proximal permeable. Tipo IIa: atresia del conducto hepático común. Tipo IIb: atresia del conducto hepático común, del conducto cístico y del conducto colédoco. Tipo III: ausencia de permeabilidad de todo el sistema biliar extrahepático y de los conductos biliares intrahepáticos en el hilio. (Modificada de A-Kader HH, Feerick J, Rodriguez-Davalos M: After two centuries biliary atresia remains the darkest chapter in pediatric hepatology, Ann Pediatr Child Health 3[2]:1044, 2015, Fig. 2.)

segundo tipo, que se observa en el 15% de los casos, existe una atresia del conducto hepático común a distintos niveles. En algunos casos, se observa la permeabilidad de la vesícula biliar, el conducto cístico y el conducto colédoco. La vesícula biliar y los conductos biliares permeables se pueden utilizar como conducto biliar. En el **tercer tipo** (la variante más frecuente) no hay permeabilidad de todo el sistema biliar extrahepático y de los conductos biliares intrahepáticos en el hilio.

La atresia biliar también se puede clasificar en tres categorías en función de la presencia o ausencia de anomalías asociadas. El tipo más frecuente, denominado **atresia biliar perinatal**, afecta a alrededor del 70% de los pacientes y no se asocia a otras anomalías ni malformaciones. Los pacientes pueden que no tengan ictericia al nacer. Un proceso evolutivo da lugar a ictericia progresiva y a heces acólicas. Otro tipo, que se observa en alrededor

del 15% de los casos, se puede asociar con malformaciones heterotáxicas, como situs inversus, malrotación, poliesplenía, interrupción de la vena cava inferior y cardiopatía congénita. Este tipo también se denomina **síndrome de malformación esplénica con atresia biliar** y suele conllevar un pronóstico desfavorable. Otras malformaciones congénitas, como los quistes del colédoco, las anomalías renales y las malformaciones cardíacas, se pueden observar en el tercer tipo, que afecta al 15% restante de los casos.

La atresia biliar se detecta en 1/10.000-15.000 nacidos vivos. La atresia biliar es más frecuente en los países del este asiático. Los pacientes pueden ser nacidos a término o prematuros. Las pruebas de detección selectiva de atresia biliar no son universales en todos los lactantes tras el nacimiento, pero se han utilizado con cierto éxito tarjetas de color para heces que ayudan a detectar heces acólicas (fig. 383.5). Además, en cualquier lactante con ictericia persistente o de nueva aparición pasadas 2 semanas de vida se debe realizar un cribado de colestasis determinando las concentraciones de bilirrubina total y conjugada.

Diferenciación entre hepatitis neonatal idiopática y atresia biliar

Puede ser difícil diferenciar claramente entre lactantes con atresia biliar, que requieren corrección quirúrgica, y lactantes con enfermedad intrahepática (hepatitis neonatal) y conductos biliares permeables. Ninguna técnica bioquímica o de imagen es del todo satisfactoria por sí sola. Los esquemas diagnósticos integran los datos clínicos, los antecedentes, así como los hallazgos bioquímicos y radiológicos.

La hepatitis neonatal idiopática tiene una incidencia familiar de alrededor del 20%, mientras que la atresia biliar es improbable que recidive en la misma familia. En unos pocos lactantes con atresia biliar de comienzo fetal aumenta la incidencia de otras anomalías, como el síndrome de poliesplenía con heteroataxia abdominal, malrotación, levocardia y anomalías vasculares intraabdominales. Las heces acólicas persistentes sugieren obstrucción biliar (atresia biliar), pero los pacientes con hepatitis neonatal idiopática grave pueden tener una afectación transitoria grave de la excreción biliar. La presencia de heces bien pigmentadas descarta la atresia biliar. Mediante la palpación del hígado se puede encontrar un tamaño o consistencia anómala en pacientes con atresia biliar extrahepática; este hallazgo es menos frecuente en la hepatitis neonatal idiopática.

La ecografía abdominal es un instrumento diagnóstico útil para evaluar la colestasis neonatal, ya que permite detectar coledocolitiasis, perforación del conducto biliar u otras anomalías estructurales del árbol biliar como un quiste del colédoco. En pacientes con atresia biliar, mediante ecografía se pueden detectar anomalías asociadas como poliesplenía y malformaciones vasculares abdominales. En estos enfermos, la vesícula biliar no se visualiza o se ve una microvesícula. La ecografía en niños con colestasis intrahepática causada por hepatitis neonatal idiopática, fibrosis quística o nutrición parenteral total puede revelar hallazgos similares. En pacientes con atresia biliar puede observarse el signo ecográfico del cordón triangular, que es una masa fibrosa en forma de cono craneal a la bifurcación de la vena porta (figs. 383.6 y 383.7). La densidad ecogénica, que representa los restos fibrosos en el hilio hepático en casos de atresia biliar tratados mediante cirugía, puede ser de ayuda diagnóstica para evaluar a pacientes con colestasis neonatal. La ecografía de alta frecuencia ofrece una resolución espacial mucho mejor al

sacrificar la profundidad de penetración y puede ser mejor que la ecografía convencional en el proceso diagnóstico de la atresia biliar.

La gammagrafía hepatobiliar con derivados del ácido iminodiacético marcados con tecnecio es una prueba sensible pero inespecífica en casos de atresia biliar. No identifica otras anomalías estructurales del árbol biliar o anomalías vasculares. La falta de especificidad de la prueba y el retraso intrínseco (5 días de precarga de fenobarbital) hacen que esta técnica sea poco práctica y de utilidad limitada para la evaluación de niños con sospecha de atresia biliar.

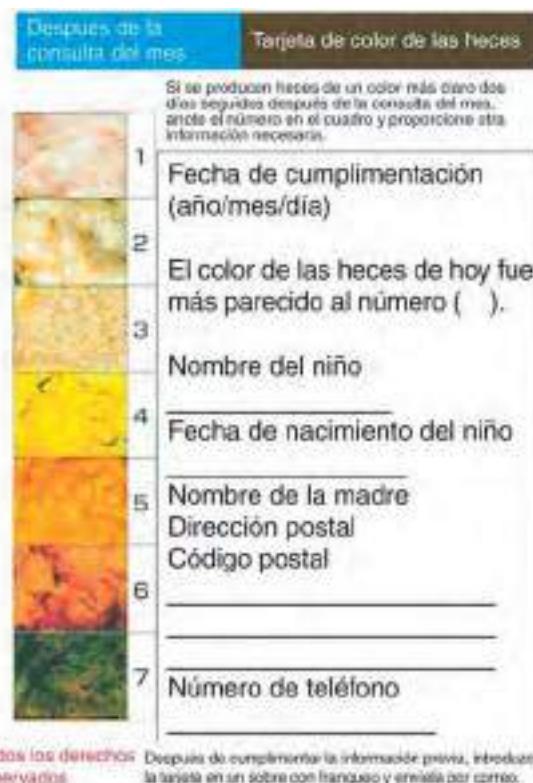


Fig. 383.5 Ejemplo de una tarjeta de color para heces utilizada en la prefectura de Tochigi desde agosto de 1994 a marzo de 2011. Consistía en 7 imágenes fotográficas del color de las heces tomadas en lactantes sanos y con atresia biliar. Las imágenes 1-3 muestran un color anormal de las heces, mientras que las imágenes 4-7 reflejan un color normal de estas. (De Gu YH, Yokoyama K, Mizuta K, et al: Stool color card screening for early detection of biliary atresia and long-term native liver survival: a 19-year cohort study in Japan, J Pediatr 166[4]:897-902, 2015, Fig. 2.)

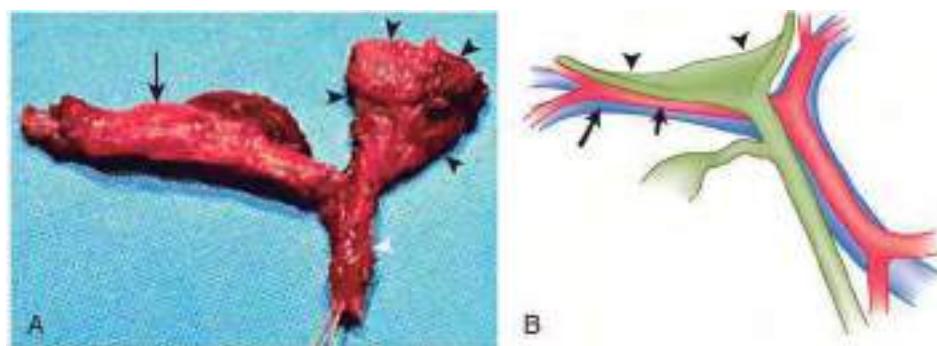


Fig. 383.6 Hallazgos quirúrgicos de la atresia biliar. **A**, Fotografía de una pieza quirúrgica de conductos biliares extrahepáticos obliterados donde se observa el resto ductal fibroso (puntas de flecha negras) en el hilio hepático, la vesícula biliar atrésica (flecha) y el conducto colédoco fibroso (punta de flecha blanca). El resto ductal fibroso es una masa triangular de forma cónica. **B**, Dibujo esquemático que representa la relación anatómica entre el resto ductal fibroso y los vasos sanguíneos alrededor del hilio hepático. El resto ductal fibroso triangular en forma de cono (puntas de flecha negras, verde) está situado en posición anterior y ligeramente superior a la vena porta (flecha larga, azul) y la arteria hepática (flecha corta, roja). (**A**, De Park WH, Choi SO, Lee HJ, et al: A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: comparison of ultrasonography, hepatobilious scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis, J Pediatr Surg 32[11]:1555-1559, 1997.)



Fig. 383.7 Atresia biliar en un varón de 8 semanas con hiperbilirrubinemia conjugada. La ecografía transversal muestra el signo del cordón triangular que se observa como un cordón lineal de ecogenicidad (punta de flecha) a lo largo de la vena porta derecha (VPD). (De Lowe LH: Imaging hepatobiliary disease in children, Semin Roentgenol 43[1]:39-49, 2008, Fig. 1B.)

El papel de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en el proceso diagnóstico de la atresia biliar sigue sin determinarse. De forma similar, la utilidad de la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) en el diagnóstico de la atresia biliar no se ha establecido.

La biopsia hepática percutánea es una técnica muy útil para evaluar enfermedades hepatobiliarias neonatales, ya que proporciona los datos discriminatorios más fiables. La atresia biliar se caracteriza por proliferación de los conductos biliares, presencia de tapones de bilis y edema y fibrosis portal o perilobulillar, mientras que la arquitectura hepática lobulillar básica se conserva intacta. En la hepatitis neonatal hay enfermedad hepatocelular difusa grave, con distorsión de la arquitectura lobulillar, notable infiltración con células inflamatorias y necrosis hepatocelular focal; los conductillos biliares presentan poca alteración. La transformación en células gigantes se encuentra en lactantes con cualquiera de las dos enfermedades y carece de especificidad diagnóstica.

Los cambios histológicos observados en pacientes con hepatitis neonatal idiopática también pueden darse en otras enfermedades, como la deficiencia de α_1 -antitripsina, galactosemia y varias formas de colestasis intrahepática. Aunque puede detectarse una escasez de conductos biliares intrahepáticos mediante biopsia hepática incluso en las primeras semanas de vida, las biopsias posteriores muestran en estos pacientes un patrón más característico.

Tratamiento de los pacientes con sospecha de atresia biliar

Todos los pacientes en quienes se sospeche una atresia biliar deben someterse a laparotomía exploratoria y colangiografía directa para determinar la presencia y el punto de obstrucción. El drenaje directo se puede hacer en los pocos enfermos con lesiones corregibles. Cuando no se encuentra una lesión susceptible de corrección, el examen de fragmentos congelados del hilio hepático puede detectar la presencia de epitelio biliar y determinar el tamaño y la permeabilidad de los conductos biliares residuales. En algunos casos el colangiograma indica que el árbol biliar es permeable, pero de calibre reducido, lo que sugiere que la colestasis no se debe a obliteración del tracto biliar, sino a escasez de conductos biliares o a una disminución notable del flujo en presencia de enfermedad intrahepática. En estos casos debe evitarse la sección transversal o la disección adicional del hilio hepático.

En pacientes en los que no se encuentra una lesión corregible debe realizarse una **hepatopartoenterostomía de Kasai**. La razón para esta operación es que puede haber minúsculos restos de conductos biliares, representantes de canales residuales, en el tejido fibroso del hilio hepático; estos canales pueden continuarse directamente con el sistema de conductos intrahepáticos. En estos casos, la sección transversal del hilio hepático con anastomosis del intestino a la superficie proximal de la sección puede permitir el drenaje. Si no se restablece el flujo con rapidez en los primeros

meses de vida se produce una obliteración progresiva y cirrosis. Si se encuentran canales microscópicos con permeabilidad superior a 150 μm de diámetro es probable el restablecimiento postoperatorio del flujo biliar. La tasa de éxito para el restablecimiento de un flujo biliar adecuado mediante la operación de Kasai es mucho mayor (90%) si se realiza antes de la 8.^a semana de vida. Por tanto, hay que subrayar la importancia de remitir y evaluar de forma precoz a los lactantes con sospecha de atresia biliar. Se requiere la información de los pacientes, un mayor conocimiento por parte de los profesionales sanitarios y una implementación más amplia del programa de tarjetas de heces para evitar un diagnóstico tardío y lograr unos resultados favorables.

Algunos pacientes con atresia biliar, incluso los del tipo incorregible, obtienen beneficios a largo plazo con intervenciones como la técnica quirúrgica de Kasai. En la mayoría de los casos persiste cierto grado de disfunción hepática. Los pacientes con atresia biliar suelen tener inflamación persistente del árbol biliar intrahepático, que sugiere la existencia de un trastorno dinámico donde se ve afectado todo el sistema hepatobiliar al completo. Esto puede explicar el desarrollo final de complicaciones como hipertensión portal. El beneficio a corto plazo de la hepatopartoenterostomía es la descompresión y el drenaje suficientes para prevenir el comienzo de cirrosis y mantener el crecimiento hasta que se pueda hacer un trasplante de hígado. El uso de corticoides después del procedimiento de Kasai no ha demostrado mejorar las tasas de supervivencia del paciente ni del hígado nativo. De forma similar, no hay datos convincentes que respalden el uso de antibióticos ni de agentes coleréticos después de la cirugía.

TRATAMIENTO DE LA COLESTASIS CRÓNICA

En cualquier forma de colestasis neonatal, ya sea por hepatitis neonatal idiopática, colestasis intrahepática o atresia biliar, los pacientes afectados presentan un riesgo mayor de progresión y de sufrir complicaciones de la colestasis crónica. Esto refleja los diversos grados de capacidad funcional hepática residual y se debe directa o indirectamente a la disminución del flujo biliar. Cualquier sustancia normalmente excretada a la bilis se retiene en el hígado, con la consiguiente acumulación en tejidos y en plasma. Las sustancias involucradas son los ácidos biliares, bilirrubina, colesterol y oligoelementos. La disminución de la liberación de ácidos biliares al intestino proximal causa una digestión y absorción inadecuadas de triglicéridos de cadena larga y de vitaminas liposolubles de la dieta. El deterioro del metabolismo hepático puede alterar el equilibrio hormonal y el uso de los nutrientes. La afectación progresiva del hígado puede causar cirrosis biliar, con hipertensión portal e insuficiencia hepática.

El tratamiento de los pacientes con colestasis es empírico y se guía por una monitorización cuidadosa (tabla 383.7). No se conoce ningún tratamiento eficaz que detenga la progresión de la colestasis o que impida la lesión hepatocelular adicional y la cirrosis. Un problema principal es el retraso del crecimiento, debido en parte a malabsorción y malnutrición resultantes de una digestión y absorción ineficaces de grasa de la dieta. El consumo de fórmulas con triglicéridos de cadena media puede mejorar el equilibrio calórico. La colestasis crónica y una supervivencia prolongada hacen que los niños con enfermedad hepatobiliar puedan tener deficiencia de vitaminas liposolubles (A, D, E y K). La enfermedad metabólica ósea es habitual. Es esencial monitorizar el estatus de las vitaminas liposolubles en los pacientes.

En la colestasis crónica se produce un **síndrome neuromuscular degenerativo** causado por deficiencia de vitamina E; los niños afectados presentan arreflexia progresiva, ataxia cerebelosa, oftalmoplejia y disminución de la sensibilidad vibratoria. Se han encontrado lesiones morfológicas específicas en el sistema nervioso central, nervios periféricos y músculos. Estas lesiones son evitables y en la actualidad son raras; pueden revertirse potencialmente en niños menores de 3-4 años. Los niños afectados tienen concentraciones plasmáticas bajas de vitamina E, aumento de la hemólisis de peróxido de hidrógeno y una proporción baja de vitamina E sérica respecto a los lípidos totales ($<0,6 \text{ mg/g}$ en niños menores de 12 años y $<0,8 \text{ mg/g}$ en niños mayores). La deficiencia de vitamina E puede prevenirse con la administración oral de dosis altas (hasta 1.000 UI/día); los pacientes incapaces de absorber la cantidad suficiente pueden requerir que se les administre D- α -tocopherol polietilenenglicol-1.000 succinato por vía oral. Se deberían controlar los niveles séricos para comprobar la eficacia del tratamiento.

El **prurito** es una complicación especialmente incómoda de la colestasis crónica, a menudo con aparición de xantomas. Ambos hallazgos parecen deberse a la acumulación de colesterol y ácidos biliares en suero y tejidos. Es difícil eliminar estos compuestos retenidos cuando los conductos biliares

Tabla 383.7 Tratamiento médico sugerido de la colestasis persistente

ALTERACIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO
Malnutrición por malabsorción de los triglicéridos de cadena larga de la dieta	Sustitución con una dieta o complementos que contengan triglicéridos de cadena media
Malabsorción de vitaminas liposolubles	Sustitución con 10.000-15.000 UI/día
Deficiencia de vitamina A (ceguera nocturna, piel gruesa)	Sustitución con 50-400 UI/día, como tocoferol- α o TPaGS, por vía oral
Deficiencia de vitamina E (degeneración neuromuscular)	Sustitución con 5.000-8.000 UI/día de vitamina D ₂ o 3-5 µg/kg/día de 25-hidroxicodecalciferol
Deficiencia de vitamina D (enfermedad del metabolismo óseo)	Sustitución con 2,5-5 mg en días alternos de derivados hidrosolubles de menadiona
Deficiencia de vitamina K (hipoprotrombinemia)	Sustitución con 2,5-5 mg en días alternos de derivados hidrosolubles de menadiona
Déficit de micronutrientes	Complementos de calcio, fosfato o zinc
Deficiencia de vitaminas hidrosolubles	Complementos con el doble de la dosis diaria recomendada
Retención de constituyentes biliares, como colesterol (prurito o xantomas)	Administrar ácidos biliares coleréticos (ácido ursodesoxicólico, 15-30 mg/kg/día)
Hepatopatía progresiva; hipertensión portal (varices hemorrágicas, ascitis, esplenomegalia)	Tratamiento provisional (control de la hemorragia, restricción de sal, espironolactona)
Hepatopatía terminal (insuficiencia hepática)	Trasplante

TPGS, D- α -tocoferol polietilenglicol-1.000 succinato.

están obstruidos, pero si hay cierto grado de permeabilidad de dichos conductos, la administración de ácido ursodesoxicólico puede aumentar el flujo biliar o interrumpir la circulación enterohepática de ácidos biliares y disminuir así los xantomas y mejorar el prurito (v. tabla 383.7). El tratamiento con ácido ursodesoxicólico también puede reducir los niveles de colesterol sérico. La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/24 horas. La inhibición del transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio evita la reabsorción de ácidos biliares en el ileon terminal, se está investigando y puede proporcionar un beneficio terapéutico para aliviar el prurito y mejorar la calidad de vida.

La derivación biliar externa parcial (DBEP) es eficaz en el tratamiento del prurito refractorio al tratamiento médico y conlleva un pronóstico favorable en un grupo seleccionado de pacientes con colestasis crónica que aún no han desarrollado cirrosis. La técnica quirúrgica implica la resección de un segmento intestinal que se va a utilizar como conducto biliar. Un extremo del conducto se fija a la vesícula biliar y el otro se exterioriza a la piel, formando un estoma. El principal inconveniente del procedimiento es la necesidad de por vida de tener que utilizar una bolsa de ostomía. La colecistectomía en botón abierto y la DBEP laparoscópica son abordajes quirúrgicos modificados, que según las publicaciones son eficaces para aliviar el prurito. La exclusión ileal se ha utilizado con éxito, pero es menos eficaz que la DBEP. Por desgracia, en algunos pacientes que siguen teniendo prurito, el trasplante de hígado es la única alternativa que queda.

La fibrosis y cirrosis progresivas llevan al desarrollo de hipertensión portal y, en consecuencia, a ascitis y varices hemorrágicas. La presencia de ascitis es un factor de riesgo para el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea. *El primer paso en el tratamiento de los pacientes con ascitis es descartar la peritonitis bacteriana espontánea y restringir la ingesta de sodio a 0,5 g (alrededor de 1-2 mEq/kg/24 horas).* No hay necesidad de restringir los líquidos en pacientes con una función renal adecuada. Si esto es ineficaz, los diuréticos pueden ser útiles. El diurético de elección es la espironolactona (1-3,3 mg/kg/día por vía oral o dividido cada 12 horas). Si este fármaco solo no controla la ascitis, puede ser beneficioso añadir otro diurético como tiazida o furosemida. Los pacientes con ascitis pero sin edema periférico tienen riesgo de reducción del volumen plasmático y de la diuresis durante el tratamiento con diuréticos. La ascitis a tensión altera el flujo sanguíneo renal y la hemodinámica sistémica. La paracentesis y la infusión de albúmina intravenosa pueden mejorar la hemodinámica, la perfusión renal y los síntomas. El seguimiento consiste en asesoramiento dietético y control de la concentración sérica y urinaria de electrolítos.

En pacientes con hipertensión portal es habitual la aparición de hemorragias por varices e hiperesplenismo. Es esencial determinar la causa de hemorragia, porque los episodios de hemorragia digestiva en pacientes con hepatopatía crónica pueden deberse a gastritis o a úlcera péptica. Puesto que el tratamiento de estas complicaciones es diferente, es necesario un diagnóstico diferencial (a veces mediante endoscopia) antes de empezar el tratamiento. Si el paciente presenta depleción de volumen se hará una transfusión sanguínea evitando transfundir en exceso, lo que

podría provocar más hemorragia. En niños no se recomienda el uso de taponamiento con balón porque puede causar complicaciones significativas. La escleroterapia o la ligadura endoscópica de las varices pueden ser medidas paliativas útiles para tratar las varices hemorrágicas y mejores que las alternativas quirúrgicas.

En los casos de hepatopatía avanzada el trasplante hepático tiene un éxito superior al 90%. Si la operación es técnicamente factible prolongará la vida y corregirá el error metabólico en enfermedades como la deficiencia de α_1 -antitripsina, tirosinemia y la enfermedad de Wilson. El éxito depende de unos cuidados intra-, pre- y postoperatorios adecuados y del uso prudente de agentes inmunosupresores. La escasez de donantes de hígados pequeños limita la posibilidad de trasplantes en niños y lactantes. El uso de trasplantes de tamaño reducido a partir de donantes vivos aumenta las posibilidades de tratar con éxito a los niños pequeños.

PRONÓSTICO

En pacientes con hepatitis neonatal idiopática la variabilidad del pronóstico refleja lo heterogéneo de la enfermedad. En casos esporádicos, un 60-70% se recuperan sin presentar signos de alteración hepática estructural o funcional. En alrededor del 5-10% de los casos hay fibrosis o inflamación persistente, y un porcentaje menor presenta hepatopatía más grave, como cirrosis. En lactantes la muerte suele producirse al comienzo de la evolución de la enfermedad, y se debe a hemorragia o sepsis. Entre los lactantes con hepatitis neonatal idiopática de tipo familiar solo se recuperan el 20-30%; un 10-15% evolucionará a hepatopatía crónica con cirrosis. Puede ser necesario el trasplante de hígado.

383.2 Colestasis en niños mayores

H. Hesham Abdel-Kader Hassan y William F. Balistreri

La mayoría de los casos de colestasis con inicio tras el periodo neonatal se deben a hepatitis vírica aguda o a la exposición a fármacos hepatotóxicos. Sin embargo, muchas de las enfermedades causantes de colestasis neonatal también pueden producir colestasis crónica en pacientes de más edad. Por tanto, hay que evaluar a los niños mayores y los adolescentes con hiperbilirrubinemia conjugada para descartar hepatitis vírica aguda o crónica, deficiencia de α_1 -antitripsina, enfermedad de Wilson, hepatopatía asociada a enfermedad intestinal inflamatoria, colangitis esclerosante, hepatitis autoinmune, daño hepático de origen farmacológico y síndromes de colestasis intrahepática. Otras causas son la obstrucción por colelitiasis, tumores abdominales, adenopatías o la inflamación hepática por ingestión de fármacos. El tratamiento de la colestasis en niños mayores es similar al propuesto para la colestasis neonatal (v. tabla 383.7).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 384

Enfermedades metabólicas del hígado

Anna L. Peters y William F. Balistreri

Las enfermedades metabólicas del hígado, aunque individualmente son raras, en conjunto representan una causa importante de morbilidad y mortalidad. Esto se debe a que el hígado desempeña un papel central en las fases de síntesis, degradación y regulación del metabolismo de hidratos de carbono, proteínas, lípidos, oligoelementos y vitaminas. Por tanto, los errores congénitos del metabolismo producen anomalías metabólicas, defectos o deficiencias enzimáticas específicas y trastornos del transporte de las proteínas que pueden afectar de forma primaria o secundaria a este órgano (**tabla 384.1**). La hepatopatía puede surgir cuando la ausencia de una enzima produce un bloqueo de una vía metabólica, cuando se acumulan sustratos no metabolizados en sentido proximal al bloqueo, cuando existe deficiencia de una sustancia esencial producida distalmente a una reacción química aberrante o cuando se sintetiza un metabolito anómalo. El espectro de cambios anatomopatológicos consiste en: **lesión del hepatocito**, con el consiguiente fracaso de otras funciones metabólicas, lo que a menudo causa cirrosis y/o cáncer hepático; **depósito** de lípidos, glucógeno u otros productos, que se manifiesta en forma de hepatomegalia, a menudo con complicaciones específicas del metabolismo (hipoglucemia con enfermedad por depósito de glucógeno); y ausencia de cambios estructurales a pesar de los pronunciados **efectos metabólicos**, como se observa en los pacientes con defectos del ciclo de la urea. Las manifestaciones clínicas de las enfermedades metabólicas del hígado se parecen a las de infecciones, intoxicaciones y enfermedades hematológicas e inmunológicas (**tabla 384.2**).

Muchas enfermedades metabólicas se detectan en programas de cribado metabólico neonatal extendido (v. cap. 102). Las claves se obtienen por los antecedentes familiares de enfermedad similar o por la observación de que el comienzo de los síntomas se asocia estrechamente con un cambio en los hábitos dietéticos; por ejemplo, en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, los síntomas siguen a la ingestión de fructosa (sacarosa). Los datos clínicos y de las pruebas de laboratorio guían con frecuencia la evaluación. La biopsia hepática permite un estudio morfológico y la realización de análisis enzimáticos, así como análisis cuantitativos y cualitativos de otros elementos (p. ej., del contenido de cobre hepático en la enfermedad de Wilson). También se dispone del diagnóstico genético/molecular. Estos estudios requieren la colaboración de laboratorios experimentados y una cuidadosa atención en la obtención y manipulación de las muestras. El tratamiento depende del tipo específico de defecto y, aunque relativamente poco frecuentes, en conjunto suponen hasta el 10% de las indicaciones para trasplante hepático en la edad pediátrica, una cifra que puede ser superior debido a que el carácter agudo de algunas de estas enfermedades puede impedir un estudio diagnóstico completo antes del trasplante.

384.1 Déficit hereditario de la conjugación de la bilirrubina (hiperbilirrubinemia no conjugada no hemolítica familiar)

Anna L. Peters y William F. Balistreri

La bilirrubina es el producto metabólico final del hemo. Antes de la excreción a la bilis primero se glucuronida y se vuelve hidrosoluble por la enzima bilirrubina-uridina difosfoglucuronato glucuronosil transferasa (UDPGT). La actividad de la UDPGT resulta deficitaria o alterada en tres trastornos distintos desde los puntos de vista genético y funcional (síndromes de Crigler-Najjar [CN], tipos I y II y síndrome de Gilbert), y produce hiperbilirrubinemia **no conjugada** congénita no obstructiva no hemolítica. La UGT1A1 es la isoforma primaria de UDPGT requerida para la glucuronidación de la bilirrubina. La ausencia completa de actividad UGT1A1 causa CN de tipo I, mientras que el CN de tipo II se

Tabla 384.1

Errores congénitos del metabolismo que afectan al hígado

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

- Trastornos del metabolismo de la galactosa
 - Galactosemia (deficiencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa)
- Trastornos del metabolismo de la fructosa
 - Intolerancia hereditaria a la fructosa (deficiencia de aldolasa)
 - Deficiencia de fructosa-1,6 difosfatasa
- Glucogenosis
 - Tipo I
 - Von Gierke la (deficiencia de glucosa-6-fosfatasa)
 - Tipo Ib (defecto de transporte de glucosa-6-fosfatasa)
 - Tipo III Cori/Forbes (deficiencia de la enzima desramificante del glucógeno)
 - Tipo IV Andersen (deficiencia de la enzima ramificante del glucógeno)
 - Tipo VI Hers (deficiencia de fosforilasa hepática)
- Trastornos congénitos de la glucosilación (múltiples subtipos)

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS Y PROTEÍNAS

- Trastornos del metabolismo de la tirosina
 - Tirosinemia hereditaria tipo I (deficiencia de fumarilacetoxacetato)
 - Tirosinemia, tipo II (deficiencia de tirosina aminotransferasa)
- Defectos congénitos de enzimas del ciclo de la urea
 - Deficiencia de CPS (deficiencia de carbamoil fosfato sintetasa I)
 - Deficiencia de OTC (deficiencia de ornitina transcarbamolasa)
 - Citrulinemia tipo I (deficiencia de argininosuccinato sintetasa)
 - Aciduria argininosuccínica (deficiencia de argininosuccinato)
 - Argininemia (deficiencia de arginasa)
 - Deficiencia de N-AGS (deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa)
- Enfermedad de la orina del jarabe de arce (múltiples defectos posibles*)

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

- Enfermedad de Wolman (deficiencia de lipasa ácida lisosómica)
- Enfermedad de almacenamiento de colesterol éster (deficiencia de lipasa ácida lisosómica)
- Hipercolesterolemia familiar homocigota (deficiencia de receptor de lipoproteína de baja densidad)
- Enfermedad de Gaucher tipo I (deficiencia de β-glucocerebrosidasa)
- Niemann-Pick tipo C (mutaciones NPC 1 y 2)

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS BILIARES

- Deficiencia en la síntesis de los ácidos biliares (varias deficiencias enzimáticas específicas)
- Síndrome de Zellweger-cerebrohepatorenal (múltiples mutaciones en los genes de biogénesis del peroxisoma)

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS METALES

- Enfermedad de Wilson (mutaciones ATP7B)
- Sobrecarga hepática de cobre
- Cirrosis india de la infancia
- Enfermedad neonatal por almacenamiento de hierro

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

- Crigler-Najjar (mutaciones de la bilirrubina-uridina difosfoglucuronato glucuronosil transferasa)
 - Tipo I
 - Tipo II
- Enfermedad de Gilbert (polimorfismo de la bilirrubina-uridina difosfoglucuronato glucuronosil transferasa)
- Síndrome de Dubin-Johnson (mutación de la proteína resistente a múltiples fármacos-2)
- Síndrome de Rotor

VARIOS

- Deficiencia de α₁-antitripsina
- Citrulinemia tipo I (deficiencia de citrina)
- Fibrosis quística (mutaciones del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística)
- Protoporfiria eritropoyética (deficiencia de ferroquelatasa)
- Poliquistosis renal
- Hepatopatías mitocondriales (v. **tabla 383.3** y cap. 388)

*La enfermedad de la orina del jarabe de arce puede estar causada por mutaciones de la α-cetodeshidrogenasa de cadena ramificada, cetoácido descarboxilasa, lipoproteína deshidrogenasa o dihidrolipoamida deshidrogenasa.

Tabla 384.2**Manifestaciones clínicas que sugieren la posibilidad de enfermedad metabólica**

Vómitos recurrentes, retraso ponderoestatural, talla baja
Rasgos dismórficos
Ictericia, hepatomegalia (\pm esplenomegalia), insuficiencia hepática fulminante, edema/anasarca
Hipoglucemia, acidemia orgánica, acidemia láctica, hiperamoniamia, hemorragia (coagulopatía)
Retraso del desarrollo/retraso psicomotor, hipotonía, deterioro neuromuscular progresivo, crisis convulsivas, miopatía, neuropatía
Disfunción/insuficiencia cardíaca
Olores inusuales
Raquítismo
Cataratas

debe a una disminución de la actividad UGT1A1 a alrededor del 10% de lo normal.

El **síndrome de Gilbert** es el síndrome de hiperbilirrubinemia hereditaria más frecuente y se produce en el 5-10% de la población de raza blanca. Los polimorfismos frecuentes que provocan una inserción TA en la región promotora del gen *UGT1A1* causan una menor unión de la proteína de unión a TATA y disminuyen la actividad génica normal un 30%. El genotipado del cebador replicador puede diferenciar todos los genotipos de los promotores de *UGT1A1* y puede proporcionar el diagnóstico definitivo. A diferencia de los síndromes de CN, el síndrome de Gilbert suele producirse tras la pubertad, no se asocia a hepatopatía crónica y no requiere tratamiento. Las manifestaciones de la enfermedad consisten en elevaciones leves fluctuantes de la concentración sérica total de bilirrubina de 1 a 6 mg/dl, sin datos de lesión hepática ni de hemólisis. Debido a que la UGT1A1 cataliza la glucuronidación hidrosoluble y la desintoxicación de muchos sustratos aparte de la bilirrubina (p. ej., fármacos, hormonas, toxinas ambientales e hidrocarburos aromáticos), las mutaciones del gen *UGT1A1* se han implicado en el riesgo de cáncer y predisponen a la toxicidad farmacológica y a episodios de ictericia sobre todo con la quimioterapia antioncológica.

SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR TIPO I (DEFICIENCIA DE GLUCURONILTRANSFERASA)

El CN tipo I es una enfermedad autosómica recesiva rara causada por mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas del gen *UGT1A1* que producen un codón de terminación prematura o una mutación del marco de lectura y la ausencia completa de actividad UGT1A1. Se han identificado al menos 59 mutaciones hasta el momento. Los progenitores de los niños afectados tienen defectos parciales en la conjugación determinados por el análisis de enzimas hepáticas específicas o por determinación de la formación de glucurónidos, pero tienen unas concentraciones séricas normales de bilirrubina no conjugada.

Manifestaciones clínicas

En lactantes afectados homocigóticos se desarrolla una grave hiperbilirrubinemia no conjugada durante los 3 primeros días de vida. Sin tratamiento, se alcanzan concentraciones séricas de bilirrubina no conjugada de 25-35 mg/dl en el primer mes, lo que puede causar **encefalopatía bilirrubínica (kernicterus)**. Las heces son de color amarillo pálido. Una concentración persistente de hiperbilirrubinemia no conjugada >20 mg/dl sin hemólisis pasada la primera semana de vida es sugestiva de este síndrome.

Diagnóstico

El diagnóstico del CN tipo I se basa en la temprana edad de comienzo y en la extremada elevación de bilirrubina en ausencia de hemólisis. En los lactantes afectados, la bilis no contiene glucurónido de bilirrubina y la concentración de bilirrubina es la bilis es <10 mg/dl en comparación con la concentración normal de 50-100 mg/dl. El diagnóstico se establece midiendo la actividad de la glucuroniltransferasa hepática en una muestra de hígado obtenida mediante biopsia hepática percutánea; debe evitarse la biopsia hepática abierta, ya que la anestesia y la cirugía pueden desencadenar kernicterus. También es posible el diagnóstico por ADN y puede ser preferible. La identificación del estado heterocigoto en los padres también es muy sugestiva del diagnóstico. El diagnóstico diferencial de la hiperbilirrubinemia no conjugada se comenta en el capítulo 123.3.

Tratamiento

Hay que mantener la concentración sérica de bilirrubina no conjugada por debajo de 20 mg/dl durante las primeras semanas de vida e incluso en cifras menores en lactantes con bajo peso al nacer. Para ello suelen hacer falta varias transfusiones de sangre y **fototerapia** en el periodo neonatal inmediato. Los suplementos de fosfato cálcico por vía oral mejoran la eficacia de la fototerapia al formar complejos con la bilirrubina en el intestino. El tratamiento con fenobarbital (inductor de la enzima CYP450) debe considerarse para determinar la capacidad de respuesta y diferenciar entre el CN de tipo I y II. Los pacientes con CN tipo I no responden al tratamiento con fenobarbital.

El riesgo de kernicterus persiste en la vida adulta, aunque pasado el periodo neonatal la cantidad de bilirrubina necesaria para lesionar el cerebro es mucho mayor (por lo general >35 mg/dl). Por tanto, se suele continuar con la fototerapia durante los primeros años de vida. En lactantes mayores y en niños pequeños se aplica sobre todo durante el sueño a fin de no interferir en las actividades diarias. A pesar de administrar luz de intensidad creciente durante períodos de tiempo más largos, la respuesta de la bilirrubina sérica decrece con la edad. También puede usarse un tratamiento coadyuvante con colestiramina o agar, agentes quelantes de los productos de la fotobilirrubina, para interrumpir la recirculación enterohepática de bilirrubina.

El tratamiento precoz de las infecciones intercurrentes, los episodios febriles y otros tipos de enfermedad puede ser útil para prevenir el desarrollo posterior de kernicterus, que también puede darse con niveles de bilirrubina de 45-55 mg/dl. Todos los pacientes descritos con CN tipo I acaban por presentar kernicterus grave en la edad adulta joven.

El trasplante hepático ortotópico cura la enfermedad y ha tenido éxito en un pequeño número de pacientes. El trasplante de hepatocitos aislados se ha descrito como tratamiento puente al trasplante hepático, pero la mayoría de los pacientes terminaron precisando un trasplante hepático ortotópico. Otras modalidades terapéuticas consisten en plasmáferesis y limitación de la producción de bilirrubina. Esta última opción, inhibiendo la producción de bilirrubina, es posible mediante la inhibición de la hemooxigenasa con metaloporfirina.

SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR TIPO II (DEFICIENCIA PARCIAL DE GLUCURONILTRANSFERASA)

El CN tipo II es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones homocigóticas de cambio de aminoácido en el gen de UGT1A1 que dan lugar a una menor actividad enzimática (parcial). Hasta la fecha se han identificado más de 45 mutaciones. La enfermedad de tipo II puede diferenciarse de la de tipo I por el acusado descenso del nivel sérico de bilirrubina que se produce en la enfermedad de tipo II después del tratamiento con fenobarbital secundario a un elemento inducible de respuesta al fenobarbital en el promotor de UGT1A1.

Manifestaciones clínicas

Cuando este trastorno aparece en el periodo neonatal suele haber hiperbilirrubinemia no conjugada durante los 3 primeros días de vida; la concentración sérica de bilirrubina puede tener un nivel compatible con ictericia fisiológica o alcanzar niveles patológicos. Por lo general, los niveles se mantienen elevados durante y después de la 3.^a semana de vida, en 1,5-22 mg/dl; una concentración en la zona inferior de este rango puede plantear dudas sobre si existe hiperbilirrubinemia crónica. El desarrollo de kernicterus es inusual. El color de las heces es normal y el lactante no presenta signos clínicos ni síntomas de la enfermedad. No hay evidencia de hemólisis. Las enzimas hepáticas, la albúmina y el TP/INR suelen ser normales.

Diagnóstico

La concentración de bilirrubina en la bilis es casi normal en los pacientes con CN tipo II. Los lactantes y niños pequeños ictericos con el síndrome de CN tipo II responden muy deprisa a la administración de 5 mg/kg/día de fenobarbital oral, que reduce la concentración de bilirrubina sérica a 2-3 mg/dl en el plazo de 7-10 días.

Tratamiento

El nivel de bilirrubina sérica se logra reducir a largo plazo con la administración continuada de fenobarbital en dosis de 5 mg/kg/día. El tratamiento debe ser de por vida. Debe sopesarse el beneficio estético y psicosocial frente al riesgo de una dosis eficaz, ya que hay un pequeño riesgo a largo plazo de kernicterus incluso en ausencia de enfermedad hemolítica. El orlistat, un inhibidor irreversible de la lipasa intestinal, aumenta la excreción de

grasa fecal y puede disminuir la concentración plasmática de bilirrubina no conjugada (alrededor del 10%) en pacientes con CN de tipos I y II.

HIPERBILIRRUBINEMIA CONJUGADA HEREDITARIA

La hiperbilirrubinemia conjugada puede deberse a varias afecciones infrecuentes que son trastornos autosómicos recesivos caracterizados por una ictericia leve asintomática. En estos cuadros, la transferencia de bilirrubina y otros aniones orgánicos desde el hepatocito a la bilis es defectuosa. La hiperbilirrubinemia conjugada crónica leve suele detectarse durante la adolescencia o al comienzo de la vida adulta, pero puede presentarse ya en el segundo año de vida. Los resultados de otras pruebas hepáticas rutinarias son normales. La ictericia puede exacerbarse por infecciones, embarazo, el uso de anticonceptivos orales, consumo de alcohol y cirugía. No suele haber morbilidad y la esperanza de vida es normal.

SÍNDROME DE DUBIN-JOHNSON

El síndrome de Dubin-Johnson es un defecto hereditario autosómico recesivo de la secreción de glucurónido de bilirrubina por los hepatocitos. El defecto de la función excretora no se limita a la excreción de bilirrubina conjugada, sino que también afecta a varios aniones orgánicos que suelen excretarse desde las células hepáticas a la bilis. La enfermedad se debe a la falta de función de una proteína resistente a múltiples fármacos 2 (MRP2, codificada por el gen ABCC2), un transportador canalicular dependiente de la adenosina trifosfato. Se han identificado más de 10 mutaciones diferentes, incluyendo una mutación heterocigota compuesta en el gen CMOAT, que afectan a la localización de MRP2 con el resultado de un aumento de la degradación o a la alteración de la actividad del transportador MRP2 en la membrana canalicular. La excreción de bilis y el nivel sérico de ácidos biliares son normales. La excreción urinaria total de coproporfirina es cuantitativamente normal, pero la excreción de coproporfirina I aumenta hasta alrededor del 80% con una disminución concomitante de la excreción de coproporfirina III. Normalmente, la coproporfirina III es superior al 75% del total. En la colangiografía no se logra ver el tracto biliar y la radiografía de la vesícula biliar también es anómala. La histología hepática muestra una arquitectura normal, pero los hepatocitos contienen un pigmento negro similar a la melanina. La función hepática es normal y el pronóstico es excelente. Los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal, la fatiga, la ictericia, la coluria y la hepatomegalia leve. La intensidad de la ictericia es variable y empeora con las enfermedades intercurrentes. En raras ocasiones, el síndrome de Dubin-Johnson puede presentarse en el periodo neonatal con hiperbilirrubinemia conjugada grave >20 mg/dl y hepatoesplenomegalia. No hay ningún tratamiento que esté indicado para la enfermedad que se presenta fuera del periodo neonatal.

Síndrome de Rotor

El síndrome de Rotor es una enfermedad autosómica recesiva debida a mutaciones inactivadoras bialélicas de SLCO1B1 y SLCO1B3, que causan deficiencias funcionales de las proteínas OATP1B1 y OATP1B. Se debe destacar que estas mutaciones pueden suponer un riesgo elevado de toxicidad farmacológica. Estos pacientes presentan un cuadro similar al síndrome de Dubin-Johnson, con hiperbilirrubinemia conjugada asintomática leve y fluctuante. La concentración sérica total de bilirrubina es de 2-5 mg/dl. A diferencia del síndrome de Dubin-Johnson, la excreción urinaria total de coproporfirina está elevada, con un relativo aumento de la cantidad de isómero coproporfirina I. Si se realiza una biopsia hepática, no se observa pigmentación anómala, a diferencia del síndrome de Dubin-Johnson. La vesícula biliar aparece normal en las radiografías. El síndrome de Rotor es benigno y no hay ningún tratamiento indicado.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

384.2 Enfermedad de Wilson

Anna L. Peters y William F. Balistreri

esta enfermedad es progresiva y potencialmente mortal si no se trata. La evaluación diagnóstica precoz de la enfermedad de Wilson en todos los pacientes mayores de 5 años que presenten cualquier tipo de hepatopatía facilita el comienzo rápido del tratamiento de la enfermedad, el consejo genético apropiado, el cribado de los familiares de primer grado y también permite el tratamiento adecuado de la hepatopatía no wilsoniana una vez descartada una toxicosis por cobre.

PATOGENIA

El gen patológico de la enfermedad de Wilson está en el cromosoma 13 (13q14.3) y codifica la ATP7B, una adenosina trifosfata (ATPasa) tipo P transportadora de cobre, que se expresa de forma principal en los hepatocitos y es crítica para la excreción biliar de cobre y para su incorporación en la ceruloplasmina. La ausencia o el mal funcionamiento de la ATP7B causa una disminución de la excreción biliar de cobre y a una acumulación difusa de este en el citosol de los hepatocitos. Con el tiempo, cuando las células hepáticas se sobrecargan, el cobre es redistribuido a otros tejidos que incluyen el cerebro y los riñones, en los que es tóxico, sobre todo como potente inhibidor de procesos enzimáticos. El cobre iónico inhibe la piruvato oxidasa en el cerebro y la ATPasa en las membranas, lo que causa una disminución del contenido de la adenosina trifosfato-fosfocreatina y potasio en el tejido.

Se han identificado más de 500 mutaciones, de las que se ha confirmado un papel patogénico en la enfermedad en más de 380; las pruebas genéticas deberían poder identificar una variante patológica. La mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos. Las mutaciones que anulan la función del gen se asocian con un comienzo de síntomas de la enfermedad ya a los 2-3 años de edad, momento en el que es posible que la enfermedad de Wilson no se tenga en cuenta en el diagnóstico diferencial. Las mutaciones más leves pueden asociarse con síntomas neurológicos o hepatopatía a una edad tan tardía como los 80 años. Las mutaciones patógenas de ATP7B más frecuentes dan lugar a una proteína que se une al cobre, pero que es incapaz de transportarlo de forma eficaz a la superficie apical de los hepatocitos para realizar su función de exportación del cobre. La inhibición farmacológica de las vías de señalización de p38 y de Jun N-terminal cinasa/proteína cinasa activada por mitógeno (JNK/MAPK) in vitro puede rescatar este defecto y son nuevas dianas terapéuticas posibles.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las formas de la enfermedad de Wilson hepática consisten en hepatomegalia asintomática (con o sin esplenomegalia), hepatitis subaguda o crónica e insuficiencia hepática aguda (con o sin anemia hemolítica). La enfermedad de Wilson puede manifestarse como cirrosis criptogénica, hipertensión portal, ascitis, edema, varices hemorrágicas u otros efectos de la disfunción hepática (retraso de la pubertad, amenorrea o alteraciones de la coagulación).

Las presentaciones de la enfermedad son variables, con tendencia a mostrar patrones familiares. La hepatopatía es la manifestación patológica más frecuente en la infancia y puede preceder a los síntomas neurológicos hasta en 10 años. Las mujeres son tres veces más propensas que los varones a presentar insuficiencia hepática aguda. Cuando la enfermedad de Wilson



Fig. 384.1 Anillo de Kayser-Fleischer. Se observa una discoloración parduzca en el margen externo de la córnea debida al depósito de cobre en la membrana de Descemet. En esta imagen se aprecia con claridad contra el iris de color verde claro. Se requiere una exploración con lámpara de hendidura para su detección con seguridad. (De Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al: Wilson's disease, Lancet 369:397-408, 2007.)

se presenta después de los 20 años, los *síntomas neurológicos* son la manifestación más frecuente.

Pueden surgir **trastornos neurológicos** de forma insidiosa o abrupta, con temblor intencional, disartria, distonía rígida, parkinsonismo, movimientos coreiformes, ausencia de coordinación motora, deterioro del rendimiento escolar, psicosis, o alteraciones conductuales. Los pacientes jóvenes con hepatopatía de Wilson no presentan anillos de K-F hasta en el 50% de las ocasiones, pero se observan en el 95% de los pacientes cuando hay síntomas neurológicos. Las **manifestaciones psiquiátricas** consisten en depresión, alteraciones conductuales, ansiedad, conducta obsesivo-compulsiva, o psicosis.

La **anemia hemolítica** con prueba de Coombs negativa puede ser una manifestación inicial, posiblemente asociada con la liberación de grandes cantidades de cobre por los hepatocitos dañados; esta forma de enfermedad de Wilson suele ser mortal si no se realiza un trasplante. Durante los episodios hemolíticos, la excreción urinaria y el nivel sérico de cobre libre están muy elevados. Puede haber síntomas del síndrome de Fanconi renal e insuficiencia renal progresiva con alteraciones del transporte tubular de aminoácidos, glucosa y ácido úrico. Entre las manifestaciones inusuales hay que citar artritis, pancreatitis, nefrolitiasis, infertilidad o abortos de repetición, miocardiopatía e hipoparatiroidismo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En los pacientes con enfermedad de Wilson, se observan todos los grados de lesión hepática, con esteatosis, balonización y degeneración de los hepatocitos, gránulos de glucógeno, inflamación mínima y células de Kupffer engrosadas como los hallazgos más frecuentes. La característica anatopatológica más temprana de la enfermedad de Wilson es la esteatosis leve, que puede simular una esteatosis o esteatohepatitis no alcohólica. Además, es posible que no se puedan distinguir estas alteraciones de las propias de la hepatitis autoinmunitaria. Con el daño parenquimatoso progresivo se desarrollan fibrosis y cirrosis. Los cambios ultraestructurales afectan principalmente a las mitocondrias e incluyen un aumento de la densidad del material de la matriz, inclusiones de material lípido y granular y aumento del espacio entre crestas, con dilatación de las puntas de las crestas.

DIAGNÓSTICO

Debe pensarse en la enfermedad de Wilson en niños y adolescentes con hepatopatía aguda o crónica inexplicada, síntomas neurológicos de causa desconocida, hemólisis aguda, enfermedades psiquiátricas, cambios conductuales, síndrome de Fanconi o enfermedad inexplicada ósea (osteoporosis, fractura) o muscular (miopatía, artralgia). La sospecha clínica se confirma estudiando los indicadores del metabolismo del cobre.

La mayoría de los pacientes con enfermedad de Wilson tiene una disminución de los niveles séricos de ceruloplasmina ($<20 \text{ mg/dl}$). La incapacidad de incorporar el cobre a la ceruloplasmina da lugar a una proteína plasmática con una semivida más corta y, por tanto, a una concentración menor en estado estacionario de ceruloplasmina en la circulación. Los niveles séricos de ceruloplasmina deben interpretarse con cautela. Los estados inflamatorios agudos y la elevación de la concentración de estrógenos (embarazo, tratamiento hormonal, o uso de anticoncepción oral) pueden aumentar falsamente dichos niveles. Además, la ceruloplasmina sérica puede encontrarse reducida en la hepatitis autoinmune, la enfermedad celíaca, la aceruloplasminemia familiar o en portadores heterocigotos de mutaciones ATP7B (variantes leves de la enfermedad de Menkes: síndrome del cuerno occipital) que no presentan enfermedad con sobrecarga de cobre. El nivel sérico de cobre libre puede estar elevado al comienzo de la enfermedad de Wilson ($>1,6 \mu\text{mol/día}$), y la excreción urinaria de cobre (por lo general $<40 \mu\text{g/día}$) está aumentada a $>100 \mu\text{g/día}$ y a menudo hasta $1.000 \mu\text{g}$ o más al día. La excreción habitual de cobre en la orina en pacientes con enfermedad de Wilson no tratada es $>1,6 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$ en adultos y $>0,64 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$ en niños. En casos dudosos puede ser de ayuda diagnóstica la respuesta del cobre urinario a la quelación. Antes de una recogida de orina de 24 horas, se administra a los pacientes dos dosis de 500 mg de d-penicilamina, con un intervalo de 12 horas entre ellas; los pacientes afectados excretan $>1.600 \mu\text{g}/24 \text{ horas}$.

La demostración de los anillos de K-F, que pueden no existir en los niños más pequeños, requiere la exploración con lámpara de hendidura por un oftalmólogo. Estos anillos desaparecen después del tratamiento adecuado. La biopsia hepática puede determinar la extensión y gravedad de la hepatopatía y para medir el contenido hepático de cobre (normalmente $<10 \mu\text{g/g}$ de peso seco), pero solo es necesaria si los signos clínicos y las pruebas no invasivas no permiten un diagnóstico definitivo o si

se sospecha otra hepatopatía. La acumulación de cobre hepático es la característica distintiva de la enfermedad de Wilson y la determinación de la concentración de cobre en el parénquima hepático es el método diagnóstico de elección. Un contenido hepático de cobre $>250 \mu\text{g/g}$ de peso seco ($>4 \mu\text{mol/g}$ de peso seco) es el principal dato bioquímico para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson, pero la reducción del umbral a $1,2 \mu\text{mol/g}$ de peso seco mejora la sensibilidad sin afectar de manera importante a la especificidad. En portadores asintomáticos, el nivel de cobre hepático puede ser intermedio. En las etapas finales de la enfermedad de Wilson el contenido hepático de cobre puede no ser fiable, porque la cirrosis provoca una distribución variable del metal en el hígado y causa errores de muestreo.

En los familiares de primer grado de pacientes con enfermedad de Wilson, debería realizarse el cribado de la enfermedad presintomática. Este cribado debería incluir la determinación del nivel sérico de ceruloplasmina y de la excreción urinaria de cobre en 24 h. Si estos resultados son anómalos o dudosos habrá que hacer una biopsia hepática para determinar la morfología y el contenido hepático de cobre. Se puede realizar el cribado genético, ya sea por análisis de ligamiento o por análisis directo de mutación de ADN, especialmente si se conoce la mutación del caso probando o si el paciente procede de una región en la que una mutación específica sea prevalente, como en Centroeuropa y Europa del Este, donde la mutación H1069Q se halla presente en el 50-80% de los pacientes.

TRATAMIENTO

Cuando se diagnostica la enfermedad de Wilson, se debería iniciar un tratamiento de por vida, centrado en limitar la ingesta de cobre y favorecer su excreción mediante medidas dietéticas y farmacológicas. Una dieta normal contiene 2-5 mg de cobre diarios. En los pacientes con enfermedad de Wilson, la ingesta dietética de cobre debería limitarse a menos de 1 mg/día. Deben evitarse alimentos con alto contenido en cobre como el hígado, los mariscos, los frutos secos y el chocolate. Si el contenido de cobre del agua potable es superior a 0,1 mg/l puede ser necesario desmineralizarla.

El tratamiento inicial en pacientes sintomáticos es la administración de agentes quelantes del cobre, que causa una rápida excreción del exceso de cobre depositado. El tratamiento quelante consiste en administrar 1 g/día de d-penicilamina (β,β -dimetilcisteína) por vía oral en dos dosis antes de las comidas en adultos y 20 mg/kg/día en pacientes pediátricos, o dihidrocloruro de trietilenotetramina (TETA, trientina) en dosis de 0,5-2,0 g/día en adultos y 20 mg/kg/día en niños. Como respuesta a la quelación, la excreción urinaria de cobre aumenta, con una acusada mejoría de las funciones hepática y neurológica y desaparición de los anillos de K-F.

Alrededor del 10-50% de los pacientes tratados inicialmente con penicilamina por síntomas neurológicos tiene un empeoramiento de su enfermedad. Los efectos tóxicos de la penicilamina se dan en el 10-20% y consisten en reacciones de hipersensibilidad (es decir, síndrome de Goodpasture, lupus eritematoso sistémico y polimiositis), interacción con colágeno y elastina, deficiencia de otros elementos como zinc, anemia aplásica y nefrosis. Como la penicilamina es un antimetabolito de la vitamina B6, es necesario administrar un complemento de esta vitamina. Por estas razones, la trientina es la alternativa preferida y se considera el tratamiento de primera línea en algunos pacientes. La trientina tiene pocos efectos secundarios conocidos. El tetratiomolibdato de amonio es otro agente quelante alternativo que está en fase de investigación para pacientes con enfermedad neurológica; los resultados iniciales sugieren que un número significativamente menor de pacientes experimenta deterioro neurológico con este fármaco que con penicilamina. La dosis inicial es de 120 mg/día (20 mg entre las comidas tres veces al día y 20 mg con las comidas tres veces al día). Los efectos secundarios consisten en anemia, leucopenia, trombocitopenia y elevaciones leves de la alanina aminotransferasa (ALT) y de la aspartato aminotransferasa (AST). Debido a su potente efecto reductor de la concentración de cobre, el tetratiomolibdato de amonio también posee efectos antiangiogénicos.

También se ha usado el **zinc** como tratamiento coadyuvante, de mantenimiento o como tratamiento primario en pacientes presintomáticos, debido a su peculiar capacidad de dificultar la absorción intestinal de cobre. El acetato de zinc se puede administrar (adultos) en dosis de 25-50 mg de zinc elemental tres veces al día y 25 mg tres veces al día en niños mayores de 5 años. Los efectos secundarios se limitan sobre todo a molestias digestivas, pero también pueden incluir quimiotaxis de leucocitos y elevación de la concentración sérica de lipasa y/o amilasa. Las guías actuales recomiendan el tratamiento de todos los pacientes sintomáticos con enfermedad de

Wilson con un fármaco quelante (penicilamina o trientina). Se debería aconsejar a los pacientes que no interrumpan de forma repentina estos fármacos, pues la interrupción brusca del tratamiento puede precipitar una enfermedad de Wilson fulminante. El zinc puede considerarse un tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad neurológica, pero la monoterapia exclusiva con zinc en los pacientes con hepatopatía sintomática es una postura controvertida y no recomendada. Los antioxidantes (vitamina E y curcumina) y las chaperonas farmacológicas (4-fenilbutirato y curcumina) pueden emplearse como tratamientos coadyuvantes, pero se necesitan más estudios.

PRONÓSTICO

Los pacientes con enfermedad de Wilson no tratada mueren a causa de las complicaciones hepáticas, neurológicas, renales o hematológicas. El tratamiento médico raramente es eficaz en los pacientes con insuficiencia hepática aguda. El pronóstico en pacientes tratados de forma precoz y continua con penicilamina es variable y depende del momento de comienzo y de la respuesta individual a la quelación. Debe considerarse la posibilidad de realizar un trasplante de hígado en pacientes con insuficiencia hepática aguda o cirrosis descompensada debida a enfermedad de Wilson. El trasplante hepático para la enfermedad neurológica progresiva sigue siendo motivo de controversia. El trasplante hepático es curativo, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 85-90%. En los hermanos asintomáticos del enfermo, el inicio precoz de un tratamiento quelante o con zinc puede prevenir las manifestaciones de la enfermedad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

384.3 Cirrosis infantil india

Anna L. Peters y William F. Balistreri

La cirrosis infantil india (CII) es una hepatopatía crónica de lactantes y niños pequeños específica del subcontinente indio, pero se han descrito variantes de este síndrome en otras poblaciones y se han denominado en consonancia (cirrosis infantil tirolesa o norteamericana). Se han descrito enfermedades parecidas a la CII en Oriente Medio, África occidental y Centroamérica. Los niños afectados presentan ictericia, prurito, letargo y hepatoesplenomegalia con progresión rápida a cirrosis. La CII grave no tratada tiene una mortalidad del 40-50% en 4 semanas. Desde el punto de vista histológico, la CII se caracteriza por necrosis del hepatocito, cuerpos de Mallory, fibrosis intralobulillar, inflamación y depósito hepático excesivo de cobre. El tratamiento es de soporte, sobre todo en los estadios finales de la enfermedad. La quelación del cobre con D-penicilamina ha sido beneficiosa en casos preictéricos de CII en estudios sin enmascaramiento, aunque no está claro si estos casos eran simplemente menos graves y habrían mejorado de forma espontánea sin tratamiento.

La etiología de la CII no se ha logrado esclarecer. En su momento, se consideró que la ingestión excesiva de cobre en el contexto de una susceptibilidad genética a la toxicosis por el metal era la causa más probable. Los datos epidemiológicos han demostrado que la teoría de la toxicidad por cobre es improbable. El aumento del contenido hepático de cobre, por lo general >700 µg/g de peso seco, que se observa en la CII solo aparece en los estadios avanzados de la enfermedad y se acompaña de niveles incluso mayores de zinc (metal no hepatotóxico). Además, los utensilios contaminados con cobre usados para alimentar a los bebés y que se implicaron en la ingesta excesiva del metal solo se han observado en el 10-15% de todos los casos. La hipótesis actual implica el uso posnatal de remedios terapéuticos hepatotóxicos locales, aunque el agente causal exacto se desconoce. La CII norteamericana se debe a mutaciones del gen UTP4.

En las últimas décadas ha aumentado la concienciación sobre esta enfermedad, se ha reducido su incidencia hasta el punto de haberse eliminado casi del todo en algunas áreas de India. Sin embargo, probablemente se estén dejando sin diagnosticar casos establecidos y atípicos debido a la falta de confirmación histológica y al desconocimiento de las manifestaciones variables y de la evolución natural de esta enfermedad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

384.4 Hepatopatía aloinmune gestacional (enfermedad neonatal por depósito de hierro)

Anna L. Peters y William F. Balistreri

La enfermedad neonatal por depósito de hierro (ENDH), denominada también **hemocromatosis neonatal**, es una forma rara de hepatopatía fulminante que se presenta en los primeros días de vida. Esta enfermedad no se relaciona con las formas familiares de hemocromatosis hereditaria que ocurren en la vida adulta. La ENDH tiene una tasa elevada de recidiva en familias, con una probabilidad de alrededor del 80% de que los niños posteriores se vean afectados. La ENDH puede ser una enfermedad autoinmune gestacional y también se ha clasificado como una **hepatopatía aloinmune gestacional**. Durante la gestación, el sistema inmunitario materno se sensibiliza a un antígeno desconocido de la superficie de los hepatocitos fetales. La inmunoglobulina G materna contra este antígeno fetal cruza a continuación la placenta e induce una lesión hepática mediante la activación del sistema inmunitario. El dato característico de la hepatopatía aloinmunitaria gestacional es la lesión hepatocitaria mediada por el complemento, que se diagnostica por la detección del complejo C5b-9 en las pruebas inmunohistoquímicas en el tejido hepático de los lactantes afectados. El hecho de que los lactantes afectados puedan nacer de forma prematura o con crecimiento intrauterino retardado aporta una evidencia adicional del «insulto» gestacional. Algunos lactantes con ENDH también tienen disgenesia renal.

El exceso de hierro no unido a transferrina observado en la hepatopatía aloinmunitaria gestacional puede deberse a la lesión hepática fetal que causa una disminución de la síntesis de proteínas claves en el transporte y la regulación del hierro. El patrón de siderosis extrahepática parece depender de la capacidad normal de varios tejidos de importar hierro no unido a transferrina y no exportar hierro celular. En la actualidad se cree que la lesión del hígado fetal es el principal acontecimiento que conduce al desarrollo del fenotipo de hemocromatosis neonatal, una prueba más de que no se trata de una enfermedad por sobrecarga primaria de hierro.

La ENDH es una enfermedad progresiva y rápidamente mortal que se caracteriza por hepatomegalia, hipoglucemias, hipoprotróbrinemia, hipoalbuminemia, hiperferritinemia e hiperbilirrubinemia. La coagulopatía es refractaria al tratamiento con vitamina K. La biopsia hepática muestra una lesión hepática grave con inflamación aguda y crónica, fibrosis y cirrosis; en algunos casos, no hay hepatocitos supervivientes. El diagnóstico se establece en los neonatos ante una hepatopatía grave y los datos de siderosis extrahepática observada en la RM, que muestra un aumento del depósito de hierro en órganos como el páncreas o el corazón, o por un aumento de la tinción con hierro en la biopsia de glándulas submucosas orales. El diagnóstico diferencial engloba otras causas de insuficiencia hepática, como la deficiencia de citrina, la hepatitis por virus herpes simple (VHS) y la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar.

El pronóstico de los lactantes afectados suele ser malo. Se ha demostrado que la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) combinada con la exanguinotransfusión de doble volumen elimina la IgG materna causante de la enfermedad y mejora los resultados en los neonatos con ENDH. El trasplante hepático también debería valorarse de forma precoz. Las recidivas de la ENDH en embarazos posteriores pueden modificarse con la administración materna de IGIV una vez a la semana desde la semana 14 de gestación hasta el parto. La experiencia más extensa corresponde a 48 mujeres que habían tenido lactantes previos con ENDH y que dieron a luz con éxito a 52 bebés tras un tratamiento con IGIV. La mayoría de los lactantes tenía evidencia bioquímica de hepatopatía con elevación de la α-fetoproteína y la ferritina. Todos los niños sobrevivieron con tratamiento médico o sin él.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

384.5 Otras hepatopatías metabólicas

Anna L. Peters y William F. Balistreri

DEFICIENCIA DE α_1 -ANTITRIPSINA

La deficiencia de α_1 -antitripsina es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones del gen SERPINA1. La α_1 -antitripsina, un inhibidor de la proteasa (Pi, protease inhibitor) sintetizado en el hígado, protege los tejidos

alveolares del pulmón de la destrucción por la elastasa de los neutrófilos (v. cap. 421). La α_1 -antitripsina está presente en más de 20 diferentes alelos codominantes, de los que solo unos cuantos se asocian con Pi defectivos. El alelo más frecuente del sistema Pi es M y el fenotipo normal es PiMM. El alelo Z predispone a una deficiencia clínica; los pacientes con hepatopatía suelen ser homocigotos PiZZ y sus niveles séricos de α_1 -antitripsina son <2 mg/ml (alrededor del 10-20% de lo normal). La incidencia del genotipo PiZZ entre la población de raza blanca se estima en 1/2.000-4.000 nacidos vivos. Un pequeño porcentaje de pacientes homocigotos para la deficiencia del principal Pi sérico, la α_1 -antitripsina, desarrollan colestasis neonatal o cirrosis infantil más tardía. Los heterocigotos compuestos PiZ⁻, PiSZ y PiZI no son una causa de hepatopatía por sí solos, pero pueden actuar como genes modificadores incrementando el riesgo de progresión de otras hepatopatías, como la esteatosis hepática no alcohólica y la hepatitis C. El fenotipo nulo solo causa enfermedad pulmonar y se debe a codones de terminación en el exón codificante del gen SERPINA1 o a la delección completa de los exones codificantes de SERPINA1 que provoca una ausencia de la proteína α_1 -antitripsina.

El polipéptido α_1 -antitripsina recién formado entra normalmente en el retículo endoplásmico, donde sufre una modificación enzimática y se pliega antes del transporte a la membrana plasmática, donde se excreta como glucoproteína de 55 kDa. En los pacientes afectados con PiZZ, la velocidad a la que se pliega el polipéptido α_1 -antitripsina disminuye y este retraso permite la formación de polímeros que son retenidos en el retículo endoplásmico. El modo en el que los polímeros causan lesión hepática no se ha dilucidado por completo, pero las investigaciones indican que la acumulación de proteína plegada de forma anómala provoca una activación de las vías de estrés y proinflamatorias en el retículo endoplásmico y la muerte celular programada del hepatocito. En las biopsias hepáticas de pacientes se pueden ver los péptidos α_1 -antitripsina polimerizados por microscopía electrónica e histoquímicamente como glóbulos ácido periódico de Schiff positivos resistentes a la diastasa, sobre todo en los hepatocitos periportal, pero también en las células de Kupffer y del epitelio biliar. El patrón de lesión hepática neonatal puede ser muy variable y las biopsias hepáticas pueden demostrar necrosis hepatocelular, infiltración de células inflamatorias, proliferación de conductos biliares, fibrosis periportal o cirrosis.

La evolución de la hepatopatía es muy variable en los pacientes con deficiencia de α_1 -antitripsina. Varios estudios prospectivos efectuados en Suecia han demostrado que solo el 10% de los pacientes desarrolla una hepatopatía clínicamente significativa en la cuarta década de la vida, lo que indica que otros rasgos genéticos o factores ambientales probablemente influyan en el desarrollo de la hepatopatía. Los lactantes con hepatopatía son indistinguibles de otros niños con hepatitis neonatal «idiopática», de los que constituyen alrededor del 5-10%. La ictericia, las heces acólicas y la hepatomegalia se hallan presentes en la primera semana de vida, pero la ictericia suele desaparecer hacia los 2-4 meses de vida. Despues se puede producir la resolución completa, una hepatopatía persistente o el desarrollo de cirrosis. Los niños de mayor edad pueden tener hepatomegalia asintomática o manifestaciones de hepatopatía crónica o de cirrosis, con datos de hipertensión portal. Los pacientes con cirrosis debida a deficiencia de α_1 -antitripsina tienen un riesgo elevado de desarrollar carcinoma hepatocelular. En los niños no es típico el enfisema, pero se ha descrito un riesgo mayor de desarrollar asma. El tabaquismo favorece el desarrollo de enfermedades pulmonares, por lo que se debe aconsejar a los progenitores que dejen de fumar y que reduzcan la exposición como parte de la guía anticipada y se debería aconsejar a los niños mayores y adolescentes que no fumen, así como asesorarles para que dejen de fumar si ya lo hacen.

El tratamiento es de soporte, aunque se están realizando investigaciones dirigidas a desarrollar tratamientos para la hepatopatía asociada a la deficiencia de α_1 -antitripsina que estimulan la degradación intracelular de los polímeros de proteína Z con un plegamiento anómalo. El trasplante hepático está indicado para el carcinoma hepatocelular o para la hepatopatía terminal con hipertensión portal, con una supervivencia de alrededor del 90%.

DEFICIENCIA DE CITRINA

La colestasis intrahepática neonatal causada por la deficiencia de citrina (CINDC) se presenta en los primeros meses de vida con manifestaciones que inicialmente pueden ser indistinguibles de otras causas de colestasis neonatal, especialmente la atresia biliar. Los pacientes pueden presentar ictericia, hepatomegalia, disfunción hepática con coagulopatía, infiltración grasa hepática e hiperamoniemia con o sin hipoglucemias. Los pacientes presintomáticos pueden ser identificados a través del cribado metabólico del recién nacido por la presencia de hipergalactosemia, hipermethioninemia

e hiperfenilalaninemia, aunque no todos los pacientes son identificados mediante dicho cribado.

Las mutaciones del gen SLC25A13 causan CINDC con una herencia autosómica recesiva. Este gen codifica la citrina, una proteína transportadora mitocondrial (transportador de aspartato-glutamato fijador de calcio) implicada en el ciclo de la urea, la gluconeogénesis y la glucólisis. Las mutaciones son más frecuentes en personas con ascendencia del este de Asia. Los lactantes afectados presentan hipergalactosemia, elevación de la concentración de ácidos biliares, coagulopatía dependiente de vitamina K y elevación de las concentraciones de citrulina y metionina. El tratamiento es de soporte, con suplementación de vitaminas liposolubles y alimentación con una fórmula baja en galactosa/lactosa y enriquecida en triglicéridos de cadena media. Los pacientes con una afectación más grave pueden desarrollar una insuficiencia hepática que precise un trasplante hepático en el primer año de vida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 385

Hepatitis vírica

M. Kyle Jensen y William F. Balistreri

La hepatitis vírica sigue siendo uno de los principales problemas sanitarios tanto en los países en vías de desarrollo como en los desarrollados; se han realizado progresos significativos en los intentos de identificar y tratar a las personas infectadas. Este trastorno está causado por los cinco virus hepatotropos patógenos reconocidos hasta la fecha: virus de la hepatitis A (VHA), B (VHB), C (VHC), D (VHD) y E (VHE) (tabla 385.1). Otros muchos virus (y enfermedades) pueden causar hepatitis, generalmente como parte de una enfermedad multisistémica, como los virus del herpes simple, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la varicela-zóster, VIH, virus de la rubéola, adenovirus, enterovirus, parvovirus B19 y arbovirus (tabla 385.2).

Los virus hepatotropos constituyen un grupo heterogéneo de agentes infecciosos que causan una enfermedad clínica aguda similar. En la mayoría de los pacientes pediátricos la fase aguda no causa enfermedad clínica o esta es leve. La morbilidad se relaciona con los casos infrecuentes de **insuficiencia hepática aguda (IHA)** en los pacientes susceptibles, o con el desarrollo de una enfermedad crónica y las complicaciones acompañantes que suelen causar varios de estos virus (B, C y D).

ASPECTOS COMUNES A TODAS LAS FORMAS DE HEPATITIS VÍRICA

Diagnóstico diferencial

Lo que suele hacer que el paciente con hepatitis consulte con el médico es la ictericia clínica, caracterizada por la coloración amarillenta de la piel y las mucosas. El hígado suele estar agrandado, con hipersensibilidad dolorosa a la palpación y percusión. Puede haber esplenomegalia y linfadenopatías. Los síntomas extrahepáticos (exantemas, artritis) se observan con más frecuencia en las infecciones por VHB y VHC. Los signos clínicos de hemorragia, alteración del nivel de conciencia e hiperreflexia deberían buscarse con atención porque marcan el comienzo de la encefalopatía y la IHA.

En el periodo neonatal, la infección es una causa común de hiperbilirrubinemia conjugada; la causa infecciosa es un agente bacteriano (p. ej., *Escherichia coli*, *Listeria*, sífilis) o un virus no hepatotropo (p. ej., enterovirus, citomegalovirus y virus herpes simple, que también puede causar una hepatitis grave no icterica). Siempre se deben excluir las enfermedades metabólicas (déficit de α_1 -antitripsina, fibrosis quística, tirosinemia) y las causas anatómicas (atresia biliar, quistes del colédoco) y hereditarias de colestasis intrahepática.

En las últimas etapas de la infancia se deben excluir la obstrucción extrahepática (cálculos biliares, colangitis esclerosante primaria, patología pancreática), afecciones inflamatorias (hepatitis autoinmunitaria, artritis inflamatoria juvenil, enfermedad de Kawasaki), disregulación inmunitaria (linfohistiocitosis hemofagocítica), trastornos infiltrativos (tumores malignos), toxinas/medicaciones, trastornos metabólicos (enfermedad de Wilson,

Tabla 385.1 Características de los virus hepatotropos

VIROLOGÍA	VHA ARN	VH ADN	VHC ARN	VHD ARN	VHE ARN
Incubación (días)	15-19	60-180	14-160	21-42	21-63
Transmisión					
• Parenteral	Infrecuente	Sí	Sí	Sí	No
• Fecal-oral	Sí	No	No	No	Sí
• Sexual	No	Sí	Infrecuente	Sí	No
• Perinatal	No	Sí	Infrecuente (5-15%)	Sí	No
Infeción crónica	No	Sí	Sí	Sí	No
Enfermedad fulminante	Infrecuente	Sí	Infrecuente	Sí	Sí

VHA, virus de la hepatitis A; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VHD, virus de la hepatitis D; VHE, virus de la hepatitis E.

Tabla 385.2 Causas y diagnóstico diferencial de hepatitis en la edad pediátrica

INFECCIOSA	AUTOINMUNES
Virus hepatotropos	Hepatitis autoinmune
• Hepatitis por virus no A no B	Colangitis esclerosante
• Virus de la hepatitis A (VHA)	Otras (p. ej., lupus eritematoso sistémico, artritis inflamatoria juvenil)
• Virus de la hepatitis B (VHB)	
• Virus de la hepatitis C (VHC)	
• Virus de la hepatitis D (VHD)	
• Virus de la hepatitis E (VHE)	
Infeción sistémica que puede incluir hepatitis	METABÓLICAS
• Adenovirus	Deficiencia de α_1 -antitripsina
• Arbovirus	Tirosinemia
• Citomegalovirus	Enfermedad de Wilson
• Enterovirus	Otras
• Paramixovirus	
• Rubéola	TÓXICAS
• Varicela zóster	Iatrogénica o inducida por fármacos (p. ej., paracetamol)
• VIH	Ambiental (p. ej., pesticidas)
• Virus Coxsackie	
• Virus de Epstein-Barr	ANATÓMICAS
• Virus «exóticos» (p. ej., fiebre amarilla)	Quiste del colédoco
• Virus del herpes simple	Atresia biliar
Otros	Otras
INFECCIONES HEPÁTICAS NO VÍRICAS	HEMODINÁMICAS
Absceso	Shock
Amebiasis	Insuficiencia cardiaca congestiva
Brucellosis	Síndrome de Budd-Chiari
Histoplasmosis	Otras
Leptospirosis	
Sepsis bacteriana	HEPATOPATÍA GRASA NO ALCOHÓLICA
Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis	Idiopática
Tuberculosis	Síndrome de Reye
Otras	Otras

De Wyllie R, Hyams JS, editors: *Pediatric gastrointestinal and liver disease*, ed 3, Philadelphia, 2006, WB Saunders.

fibrosis quística) o una infección (virus de Epstein-Barr, varicela, paludismo, leptospirosis o sífilis).

Patogenia

La respuesta aguda del hígado a los virus hepatotropos implica una lesión citopática directa, así como una lesión de mediación inmunitaria. Todo el hígado está afectado. La necrosis suele ser más acusada en las áreas centrolobulares. En las áreas portales predomina una reacción inflamatoria mixta aguda, pero afecta también a los lobulillos. La arquitectura lobulillar permanece intacta, aunque puede ocurrir frecuentemente degeneración balonizante y necrosis de células parenquimatosas aisladas o en grupos. Es infrecuente el cambio graso excepto en la infección por el VHC. Es común la proliferación de conductos biliares, pero no su lesión. Se observa hiperplasia difusa de las células de Kupffer en los sinusoides. Los recién nacidos responden con frecuencia a la lesión hepática formando *células gigantes*. En la **hepatitis fulminante** se produce un colapso parenquimatoso que sobreviene sobre la situación que se ha descrito. Con el restablecimiento, el hígado retorna a su morfología normal en 3 meses desde el comienzo de la infección aguda. Si se desarrolla hepatitis crónica, el infiltrado inflamatorio se establece en las áreas periportales y con frecuencia lleva a cicatrización

progresiva; estas dos marcas distintivas de la hepatitis crónica se observan en el VHB y el VHC.

Perfiles bioquímicos comunes en la fase infecciosa aguda

La lesión hepática aguda causada por estos virus se manifiesta en forma de tres perfiles bioquímicos hepáticos funcionales principales. Sirven como guía importante para el diagnóstico, el cuidado de soporte y la monitorización en la fase aguda de la infección por todos los virus. Como reflejo de *lesión citopática* en los hepatocitos, se produce una elevación de las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). La magnitud de la elevación de las enzimas no se correlaciona con la extensión de la necrosis hepatocelular y tiene escaso valor pronóstico. Suelen haber una lenta mejoría en los niveles durante varias semanas, pero los niveles de AST/ALT se retrasan con respecto al nivel de bilirrubina sérica, que tiende a normalizarse primero. Unos niveles de aminotransferasa que disminuyen rápidamente pueden predecir un mal desenlace, sobre todo si su disminución se produce junto con una elevación del nivel de bilirrubina y un tiempo de protrombina (TP) prolongado; esta combinación de hallazgos suele indicar que se ha producido una lesión hepática masiva.

La colestasis, definida por la elevación de los niveles séricos de bilirrubina conjugada, se debe a un flujo biliar anormal a nivel canalicular y celular debido a la lesión hepática y los mediadores inflamatorios. La elevación de las concentraciones de fosfatasa alcalina sérica, de 5'-nucleotidasa y de γ -glutamil transpeptidasa marcan la colestasis. La ausencia de marcadores de colestasis no excluye la progresión a la cronicidad en las infecciones por el VHC o por el VHB.

El marcador principal de la lesión hepática es la *alteración de la función sintética*. La disfunción sintética se refleja en una combinación de anomalías de la síntesis proteica (prolongación del TP, elevación del índice normalizado internacional [INR], hipoalbuminemia), trastornos metabólicos (hipoglucemias, acidosis láctica, hiperamonemia), aclaramiento defectuoso de los fármacos dependientes de la función hepática y alteración del nivel de conciencia con aumento de los reflejos tendinosos profundos (encefalopatía hepática). La monitorización de la función sintética debe ser el centro principal en el seguimiento clínico para definir la gravedad de la enfermedad. En la fase aguda, el grado de disfunción sintética del hígado guía el tratamiento y ayuda a establecer los criterios de intervención. *Las anomalías de la función sintética hepática son un marcador de insuficiencia hepática y constituyen una indicación para una pronta remisión a un centro de trasplantes*. Es necesaria la valoración seriada porque la disfunción hepática no progrede de modo lineal.

HEPATITIS A

La hepatitis A es la forma más prevalente; este virus es también responsable de la mayoría de las formas de hepatitis agudas y benignas. Aunque puede ocurrir insuficiencia hepática fulminante por el VHA, es infrecuente (<1% de los casos en EE.UU.) y más habitual en adultos que en niños, así como en comunidades hiperendémicas.

Etiología

El VHA es un virus ARN perteneciente a la familia de los picornavirus. Es termoestable y tiene un rango de huéspedes que se limita al ser humano y otros primates.

Epidemiología

La infección por VHA tiene una distribución mundial, pero es más prevalente en países en vías de desarrollo. En Estados Unidos el 30-40% de la población adulta da muestras de haber tenido infecciones por VHA. Se cree que la hepatitis A supone alrededor del 50% de todas las hepatitis víricas agudas clínicamente manifestadas en Estados Unidos. Como consecuencia de la enérgica puesta en práctica de los programas de vacunación infantil, la prevalencia de los casos sintomáticos de VHA en todo el mundo ha disminuido de modo significativo. Sin embargo, brotes en países en vías de desarrollo y en guarderías (donde puede producirse fácilmente la diseminación del VHA a partir de niños pequeños infectados no ictericos), así como múltiples brotes vehiculados por alimentos y agua en los últimos años, han justificado la entrada en vigor de programas intensificados de vacunación universal.

El VHA es muy contagioso. La transmisión es casi siempre por contacto interpersonal. Se propaga sobre todo por vía fecal-oral. La transmisión perinatal se produce raramente. No se conoce otra forma de transmisión. La infección por VHA durante el embarazo o en el momento del parto no parece aumentar las complicaciones de la gestación ni enfermedades clínicas del recién nacido. En Estados Unidos el mayor riesgo de infección se da por contacto con personas infectadas, en guarderías infantiles y por contactos domiciliarios. La infección también se ha asociado con contacto con alimentos o agua contaminados y después de haber viajado a zonas endémicas. Siguen produciéndose brotes debidos a contagio a partir de una fuente común por alimentos y agua, incluidos algunos por mariscos contaminados, bayas congeladas y verduras crudas; en alrededor de la mitad de los casos no se conoce el origen.

El promedio del periodo de incubación del VHA es de unas 3 semanas. La excreción fecal del virus comienza tarde en el periodo de incubación, alcanza un máximo justo antes del comienzo de los síntomas y se resuelve a las 2 semanas después del comienzo de la ictericia en los pacientes de más edad. La duración de la excreción fecal vírica es prolongada en los lactantes. Por tanto, el paciente es contagioso antes de que se manifiesten los síntomas clínicos y permanece así hasta que cesa la eliminación vírica.

Manifestaciones clínicas

El VHA solo causa hepatitis aguda. Con frecuencia se trata de una enfermedad anictérica, con síntomas clínicos indistinguibles de otras formas de gastroenteritis vírica, sobre todo en los niños pequeños.

La enfermedad tiene una probabilidad superior de ser sintomática en los adolescentes mayores o adultos, en pacientes con trastornos hepáticos de base y en los inmunodeprimidos. Suele tratarse de una enfermedad aguda

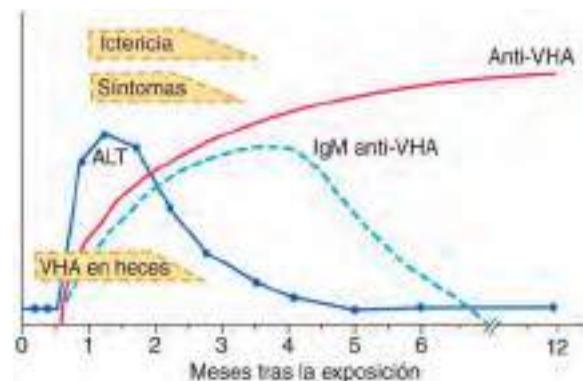


Fig. 385.1 Curso serológico de la hepatitis A aguda. ALT, alanina aminotransferasa; IgM, inmunoglobulina de clase M; VHA, virus de la hepatitis A. (De Goldman L, Ausiello D: Cecil textbook of medicine, ed 22, Philadelphia, 2004, WB Saunders, p. 913.)

febril con un comienzo súbito de anorexia, náuseas, malestar, vómitos e ictericia. La duración típica de la enfermedad es de 7-14 días (fig. 385.1).

Otros órganos y sistemas pueden verse afectados durante la infección aguda por el VHA. Los ganglios linfáticos regionales y el bazo pueden hallarse aumentados de tamaño. La médula ósea puede hallarse moderadamente hipoplásica y se ha descrito anemia aplásica. El tejido del intestino delgado puede mostrar cambios en la estructura de las vellosidades y puede producirse ulceración del tracto gastrointestinal, sobre todo en los casos mortales. Se han descrito pancreatitis y miocarditis agudas, aunque raramente, y pueden producirse nefritis, artritis, vasculitis leucocitoclástica y crioglobulinemia como consecuencia de inmunocomplejos circulantes.

Diagnóstico

La infección aguda por el VHA se diagnostica detectando anticuerpos frente al VHA, específicamente inmunoglobulina (Ig) M anti-VHA por radioinmunoanálisis o, rara vez, por identificación de partículas víricas en las heces. Se dispone de una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para su empleo en investigación (tabla 385.3). Se detecta anti-VHA cuando los síntomas son clínicamente manifiestos y permanecen positivos durante 4-6 meses después de la infección aguda. Se suele detectar un anti-VHA neutralizante (IgG) en las 8 semanas siguientes al comienzo de los síntomas y se determina como parte del anti-VHA total en el suero. Esta IgG anti-VHA confiere protección a largo plazo. Casi siempre aumentan los niveles de ALT, AST, bilirrubina, fosfatasa alcalina, 5'-nucleotidasa y γ -glutamil transpeptidasa, que no son útiles para diferenciar la causa de la hepatitis.

Complicaciones

Aunque la mayoría de los pacientes se recuperan por completo, pueden producirse diversas complicaciones. La IHA debida a infección por el VHA es una complicación infrecuente del VHA. Los pacientes con riesgo de esta complicación son adolescentes y adultos, pero también los pacientes inmunodeprimidos o aquellos con trastornos hepáticos de base. El grado de la viremia por el VHA puede relacionarse con la gravedad de la hepatitis. En Estados Unidos, el VHA representa menos del 0,5% de la IHA de los pacientes pediátricos; el virus es responsable de hasta el 3% de la mortalidad en la población adulta con IHA. En áreas endémicas del mundo el VHA causa hasta un 40% de todos los casos de IHA pediátrica. El VHA también puede progresar a un *síndrome de colestasis prolongada* que aparece y desaparece durante muchos meses. El prurito y la malabsorción grasa son problemáticos y requieren soporte sintomático con medicaciones antipruriginosas y suplementos de vitaminas liposolubles. Este síndrome se da en ausencia de cualquier disfunción de la síntesis hepática y se resuelve sin dejar secuelas.

Tratamiento

No hay tratamiento específico para la hepatitis A. El tratamiento de soporte consta de hidratación intravenosa a demanda, junto con agentes antipruriginosos y vitaminas liposolubles para la forma colestásica prolongada de la enfermedad. La monitorización seriada en busca de signos de IHA es prudente y, si se diagnostica, una derivación temprana a un centro de trasplantes puede salvar la vida del paciente.

Prevención

Los pacientes infectados por el VHA son contagiosos desde 2 semanas antes y hasta aproximadamente 7 días después del comienzo de la ictericia y deben

Tabla 385.3 Pruebas diagnósticas en sangre: serología y reacción en cadena de la polimerasa vírica

VHA	VHB	VHC	VHD	VHE
INFECCIÓN ACTIVA/AGUDA				
IgM anti-VHA (+) PCR sanguínea positiva*	IgM anti-HBc (+) HBsAg (+) Anti-HBs (-) ADN del VHB (+) (PCR)	Anti-VHC (+) ARN del VHC (+) (PCR)	IgM anti-VHD (+) PCR sanguínea positiva HBsAg (+) Anti-HBs (-)	IgM anti-VHE (+) PCR sanguínea positiva*
INFECCIÓN PASADA (RECUPERADA)				
IgG anti-VHA (+)	Anti-HBs (+) IgG anti-HBc (+) ^t	Anti-VHC (+) PCR sanguínea (-)	IgG anti-VHD (+) PCR sanguínea (-)	IgG anti-VHE (+) PCR sanguínea (-)
INFECCIÓN CRÓNICA				
N/A	IgG anti-HBc (+) HBsAg (+) Anti-HBs (-) PCR (+) o (-)	Anti-VHC (+) PCR sanguínea (+)	IgG anti-VHD (+) PCR sanguínea (-) HBsAg (+) Anti-HBs (-)	N/A
RESPUESTA A LA VACUNA				
IgG anti-VHA (+)	Anti-HBs (+) Anti-HBc (-)	N/A	N/A	N/A

*Herramienta de investigación.

^tAún conlleva un riesgo de reactivación.

HBc, núcleo (*core*) del virus de la hepatitis B; HBs, superficie de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; Ig, inmunoglobulina; N/A, no aplicable; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; VHA, virus de la hepatitis A.

Tabla 385.4 Indicaciones y recomendaciones posológicas actualizadas para la inmunoglobulina humana GamaSTAN S/D para la profilaxis pre- y postexposición contra la infección por hepatitis A

INDICACIÓN	RECOMENDACIÓN POSOLÓGICA ACTUALIZADA
Profilaxis preexposición	
Viaje de hasta 1 mes	0,1 ml/kg
Viaje de hasta 2 meses	0,2 ml/kg
Viaje a partir de 2 meses	0,2 ml/kg (repetir cada 2 meses)
Profilaxis postexposición	0,1 ml/kg

De Nelson NP: Updated dosing instruction for immune globulin (human) gamaSTAN S/D for hepatitis A virus prophylaxis, MMWR 66(36):959–960, 2017, Table, p. 959.

ser excluidos de la escuela, las guarderías o el trabajo durante este periodo. Es necesario lavarse cuidadosamente las manos, sobre todo después de cambiar los pañales y antes de preparar o servir la comida. En el medio hospitalario se recomiendan las precauciones de contacto y habituales durante 1 semana después del comienzo de los síntomas.

Inmunoglobulina

Las indicaciones para la administración intramuscular de Ig son la profilaxis pre y postexposición (tabla 385.4). La Ig se recomienda para la profilaxis *preexposición* de las personas susceptibles que viajen a países donde el VHA es endémico y proporciona una protección eficaz hasta durante 2 meses. La vacuna contra el VHA administrada en cualquier momento antes del viaje es la opción preferida como profilaxis *preexposición* en personas sanas, pero la Ig proporciona una profilaxis adecuada en niños menores de 1 año, pacientes alérgicos a los componentes de la vacuna o aquellos que prefieren no vacunarse. Si se planifica un viaje con menos de 2 semanas de plazo, los pacientes mayores, los huéspedes inmunodeprimidos y los que tengan una hepatopatía crónica u otras afecciones médicas deberían recibir tanto la Ig como la vacuna contra el VHA.

La Ig como profilaxis en situaciones *postexposición* se debería utilizar lo antes posible (no es eficaz si se administra más de 2 semanas después de la exposición). Se usa de forma exclusiva en niños menores de 12 meses, huéspedes inmunodeprimidos, pacientes con hepatopatía crónica o en quienes tengan contraindicaciones para la vacuna; la Ig se debe usar preferentemente en mayores de 40 años y es opcional en personas sanas de 1-40 años. Una estrategia alternativa consiste en inmunizar a los pacientes previamente no

vacunados que tengan *al menos 1 año* con la dosis apropiada de vacuna en función de la edad en cuanto sea posible. La Ig no se recomienda de rutina para el caso de exposición esporádica fuera del domicilio (p. ej., protección de personal hospitalario o compañeros de colegio). La vacuna presenta varias ventajas respecto a la Ig, como la protección más prolongada, la disponibilidad y la facilidad de administración, con un coste similar o inferior a la de la Ig.

Vacuna

La disponibilidad de dos vacunas frente al VHA inactivadas, muy inmúngenes y seguras, ha tenido un enorme impacto sobre la prevención de la infección por VHA. Ambas se han aprobado para niños mayores de 1 año. Se administran por vía intramuscular en dos dosis, con 6-12 meses de intervalo. La tasa de seroconversión infantil supera el 90% tras la dosis inicial y se acerca al 100% tras la segunda dosis; el título de anticuerpos protectores persiste durante más de 10 años en la mayoría de los pacientes. La respuesta inmunitaria en personas inmunodeprimidas, pacientes mayores y casos de enfermedades crónicas puede estar por debajo de los niveles óptimos. En estos pacientes está indicada la combinación de la vacuna con la Ig para la profilaxis pre y postexposición. La vacuna frente al VHA puede administrarse de forma simultánea con otras vacunas. Se ha aprobado una vacuna combinada frente al VHA y VHB para adultos mayores de 18 años. En personas sanas de al menos 1 año de vida es preferible administrar la vacuna en vez de la Ig como profilaxis pre y postexposición (tabla 385.3).

En Estados Unidos y en otros países se recomienda la vacunación universal para todos los niños mayores de 1 año. Sin embargo, los estudios han observado que menos del 50% de los adolescentes de EE.UU. han recibido incluso una sola dosis de la vacuna y menos del 30% han recibido todas las dosis. La vacuna es eficaz para controlar los brotes agudos de hepatitis A debido a una seroconversión rápida y al prolongado periodo de incubación de la enfermedad.

Pronóstico

El pronóstico es excelente, sin secuelas a largo plazo. La única complicación temible es la IHA. Sin embargo, la infección por el VHA sigue siendo causa de morbilidad grave y tiene un elevado impacto socioeconómico en las epidemias y en áreas endémicas.

HEPATITIS B

Etiología

El VHB, un miembro de la familia Hepadnaviridae, tiene un genoma de ADN circular parcialmente bicatenario compuesto por unos 3.200 nucleótidos. Se han identificado cuatro genes constitutivos: S (superficie), C (núcleo), X y P (polímero). La superficie del virus tiene partículas denominadas antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), que consta de partículas esféricas de 22 nm de diámetro, y partículas tubulares de

22 nm de ancho con una longitud variable de hasta 200 nm. La porción interna del virión contiene antígeno nuclear de la hepatitis B (HBcAg), la nucleocápside que codifica el ADN vírico y un antígeno no estructural denominado antígeno e de la hepatitis B (HBeAg), un antígeno soluble no particulado derivado del HBcAg por autoescisión proteolítica. El HBeAg es útil como marcador de la replicación vírica activa y suele correlacionarse con los niveles de ADN del VHB. La replicación del VHB tiene lugar sobre todo en el hígado, aunque también se produce en los linfocitos, el bazo, los riñones y el páncreas.

Epidemiología

El VHB se ha detectado en todo el mundo y se calcula que 400 millones de personas presentan una infección crónica. Las regiones de mayor prevalencia de infección por VHB son África subsahariana, China, zonas de Oriente Medio, la cuenca del Amazonas y las islas del Pacífico. En Estados Unidos la población nativa de Alaska tenía la tasa de prevalencia más elevada antes de la entrada en vigor de sus programas de vacunación universal. Se ha estimado que en Estados Unidos hay 1,25 millones de personas que son portadoras crónicas del VHB, con unos 300.000 casos nuevos cada año, y una incidencia máxima entre adultos de 20-39 años. Uno de cada cuatro portadores crónicos del VHB desarrollará secuelas serias a lo largo de su vida. Se cree que el número de casos nuevos anuales en niños es bajo, pero es difícil de determinar porque muchas de las infecciones infantiles son asintomáticas. En Estados Unidos, desde 1982, cuando se introdujo la primera vacuna para el VHB, la incidencia global de la infección por el VHB se ha reducido en más de la mitad. Desde la entrada en vigor de los programas de vacunación universal en Taiwán y Estados Unidos se ha conseguido un progreso sustancial hacia la eliminación de la infección por el VHB en niños en dichas naciones. De hecho, en Alaska, donde la infección por el VHB alcanzó proporciones casi epidémicas, la vacunación universal del recién nacido con cribado en masa e inmunización de los nativos de Alaska vulnerables eliminó casi por completo la infección sintomática por el VHB y el carcinoma hepatocelular (CHC) secundario.

El VHB se halla presente en elevadas concentraciones en la sangre, suero y exudados serosos, y en concentraciones moderadas en saliva, exudado vaginal y semen. Se produce una transmisión eficaz por la exposición a la sangre y el contacto sexual. Los factores de riesgo para la infección por el VHB en niños y adolescentes incluyen el uso de drogas intravenosas o hemoderivados, la acupuntura o los tatuajes con agujas contaminadas, el contacto sexual, los cuidados en instituciones y el contacto estrecho con portadores. En alrededor del 40% de los casos no se identifican factores de riesgo. No se cree que el VHB se transmita por exposición indirecta, como compartir los juguetes. Después de la infección, el periodo de incubación es de 45-160 días, con un promedio de alrededor de 120 días. El factor de riesgo principal para adquirir el VHB en niños sigue siendo la exposición perinatal cuando la madre es HBsAg-positiva. El riesgo máximo de transmisión se da cuando la madre es portadora del antígeno HBeAg; hasta el 90% de los lactantes de estas madres desarrolla una infección crónica si no se les trata. Otros factores de riesgo son una carga viral materna elevada del VHB (títulos de HBeAg/ADN del VHB) y el nacimiento de un hijo previo que desarrolló infección por VHB pese a una profilaxis apropiada. En la mayoría de los casos perinatales, los marcadores serológicos de infección y la antigenemia aparecen 1-3 meses después del nacimiento, lo que sugiere que la transmisión ha ocurrido en el momento del parto; la fuente puede ser el virus presente en el líquido amniótico, en las heces o en la sangre de la madre. La inmunoprofilaxis con inmunoglobulina frente a la hepatitis B (IGHB) y la vacunación frente al VHB administradas en las 12 horas siguientes al parto es una medida eficaz de prevenir la infección y protege a más del 95% de los recién nacidos de madres con HBsAg. De los 22.000 niños nacidos cada año en Estados Unidos de madres con HBsAg, más del 98% reciben inmunoprofilaxis y están por tanto protegidos. Los lactantes que no reciben todas las dosis de la vacuna (p. ej., niños sin hogar, adoptados internacionales y niños nacidos fuera de Estados Unidos) presentan la mayor incidencia de desarrollar una infección crónica por el VHB. Estos niños y todos los nacidos de madres con HBsAg deben seguir controles para determinar el HBsAg y los anticuerpos anti-HBs y pautar las revisiones correspondientes. Las madres (HBeAg positivas) de estos niños que desarrollan una infección crónica por VHB deberían recibir tratamiento antiviral durante el tercer trimestre en los embarazos subsiguientes.

Se detecta HBsAg de modo inconstante en la leche de madres infectadas. La lactancia natural por madres infectadas a niños no inmunizados no parece conllevar un riesgo de hepatitis mayor que en el caso de los niños alimentados con fórmula.

El riesgo de desarrollar una infección crónica por VHB, definida como positividad de HBsAg durante más de 6 meses, se relaciona inversamente con la edad de la adquisición. En Estados Unidos, aunque menos del 10% de las infecciones se dan en niños, suponen el 20-30% de todos los casos crónicos. El riesgo de infección crónica es del 90% en niños menores de 1 año; el riesgo es del 30% en los niños de 1-5 años y del 2% en los adultos. La infección crónica por VHB se asocia con el desarrollo de hepatopatía crónica y de CHC. El riesgo de carcinoma es independiente de la presencia de cirrosis y fue la causa de mortalidad relacionada con cáncer más prevalente en adultos jóvenes en Asia, donde el VHB era endémico.

El VHB tiene diez genotipos (A-J). El genotipo A es pandémico, B y C son prevalentes en Asia, D se observa en el sudeste de Europa, E en África, F en Estados Unidos, G en Estados Unidos y Francia, H en Centroamérica, I en el sudeste de Asia y J en Japón. Además, hay variantes genéticas que se han hecho resistentes a algunos agentes antiviricos.

Patogenia

La respuesta aguda del hígado al VHB es similar a otros virus. La persistencia de cambios histológicos en pacientes con hepatitis B indica el desarrollo de hepatopatía crónica. El VHB, a diferencia de otros virus hepatotropos, es un virus predominantemente no citopatogénico que lesiona sobre todo por procesos immunomedios. La gravedad de la lesión del hepatocito refleja el grado de respuesta inmunitaria; cuanto mayor es esta, mayor es la probabilidad de eliminación del virus y más grave es la lesión en los hepatocitos. El primer paso en la hepatitis aguda es la infección de los hepatocitos por el VHB, que da lugar a la expresión de antígenos víricos en la superficie celular. Los antígenos víricos principales pueden ser el HBcAg y el HBeAg de la nucleocápside, que junto con las proteínas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I convierten a la célula en el objetivo de la lisis por linfocitos T citotóxicos.

El mecanismo de desarrollo de hepatitis B crónica se conoce peor. Para que los hepatocitos sigan estando infectados, la proteína nuclear o la proteína del complejo principal de histocompatibilidad de clase I puede que no se reconozcan, que no se activen los linfocitos citotóxicos o que otro mecanismo aún desconocido interfiera y destruya los hepatocitos. Este fenómeno de tolerancia predomina en los casos adquiridos perinatalmente, lo que da lugar a una elevada incidencia de infección persistente por VHB en los niños con inflamación escasa o nula del hígado, enzimas hepáticas normales y carga viral del VHB muy elevada. Aunque rara vez se desarrolla la hepatopatía terminal, el riesgo inherente de CHC es muy elevado, lo que puede relacionarse en parte con ciclos de replicación vírica no controlados.

Se ha observado IHA en lactantes de madres portadoras crónicas que tienen anti-HBe o se hallan infectadas con una cepa mutante del *precore*. Este hecho llevó a proponer que la exposición intrauterina al HBeAg en niños de portadoras crónicas induce probablemente tolerancia al virus una vez que se produce la infección en el periodo posnatal. En ausencia de esta tolerancia, el hígado se ve atacado masivamente por los linfocitos T y el paciente presenta IHA.

Los mecanismos de mediación inmunitaria se hallan también implicados en afecciones extrahepáticas que pueden asociarse con la infección por VHB. Puede haber inmunocomplejos circulantes que contengan HBsAg en pacientes con panarteritis nudosa, glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativa, polimialgia reumática, vasculitis leucocitoclástica y síndrome de Guillain-Barré.

Manifestaciones clínicas

Muchos casos agudos de infección por VHB en niños son asintomáticos, como se demuestra por la elevada tasa de pacientes con marcadores séricos en ausencia de antecedentes de hepatitis aguda ([tabla 385.5](#)). El episodio sintomático agudo habitual es similar al de las infecciones por VHA y VHC, aunque puede ser más grave y es más probable que afecte a la piel y las articulaciones ([fig. 385.2](#)).

La primera prueba bioquímica de infección por el VHB es la elevación de los niveles de ALT, que empiezan a aumentar justo antes de la aparición de fatiga, anorexia y malestar, que tienen lugar alrededor de 6-7 semanas después de la exposición. En algunos niños la enfermedad puede venir precedida de pródromos similares a la enfermedad del suero, caracterizados por artralgia o lesiones cutáneas, como urticaria o erupción purpúrica, macular o maculopapular. También puede producirse una acrodermatitis papular denominada síndrome de Gianotti-Crosti. Otras enfermedades extrahepáticas asociadas con infecciones por VHB en niños son poliarteritis nodosa, glomerulonefritis y anemia aplásica. La ictericia, que puede existir en alrededor del 25% de los pacientes infectados, suele comenzar alrededor de la 8.^a semana tras la exposición y dura unas 4 semanas.

Tabla 385.5 Interpretación típica de los resultados de las pruebas para la infección por el virus de la hepatitis B

HBsAg	ANTI-HBC TOTAL	IgM ANTI-HBc	ANTI-HBs	ADN DEL VHB	INTERPRETACIÓN
-	-	-	-	-	Nunca infectado
+	-	-	-	+ o -	Infección aguda precoz; transitoria (hasta 18 días) después de la vacunación
+	+	+	-	+	Infección aguda
-	+	+	+ o -	+ o -	Infección aguda en resolución
-	+	-	+	-	Recuperado de una infección pasada e inmune
+	+	-	-	+	Infección crónica
-	+	-	-	+ o -	Falso-positivo (es decir, susceptible); infección pasada; infección crónica de «bajo nivel»; o transferencia pasiva de anti-HBc al neonato nacido de una madre HBsAg-positiva
-	-	-	+	-	Inmune si la concentración de anti-HBs es ≥ 10 mUI/ml después de completar la serie vacunal; transferencia pasiva tras la administración de inmunoglobulina contra la hepatitis B

-, negativo; +, positivo; anti-HBc, anticuerpo contra el antígeno nuclear (core) de la hepatitis B; anti-HBs, anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; ADN HBV, ácido desoxirribonucleico del virus de la hepatitis B; IgM, inmunoglobulina de clase M.

De Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al: Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the advisory committee on immunization practices, MMWR 67(1):1-29, 2018, Table 1, p. 7.

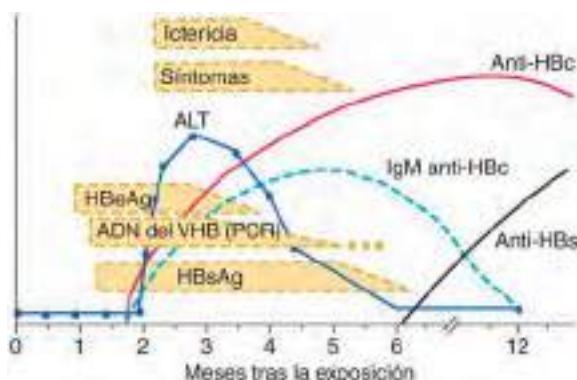


Fig. 385.2 Curso serológico de la hepatitis B aguda. ADN del VHB, ácido desoxirribonucleico del virus de la hepatitis B; ALT, alanina aminotransferasa; HBc, núcleo (core) del virus de la hepatitis B; HBeAg, antígeno e del virus de la hepatitis B; HBs, superficie del virus de la hepatitis B; IgM, inmunoglobulina de clase M; PCR, reacción en cadena de la polimerasa. (De Goldman L, Ausiello D: Cecil textbook of medicine, ed 22, Philadelphia, 2004, WB Saunders, p. 914.)

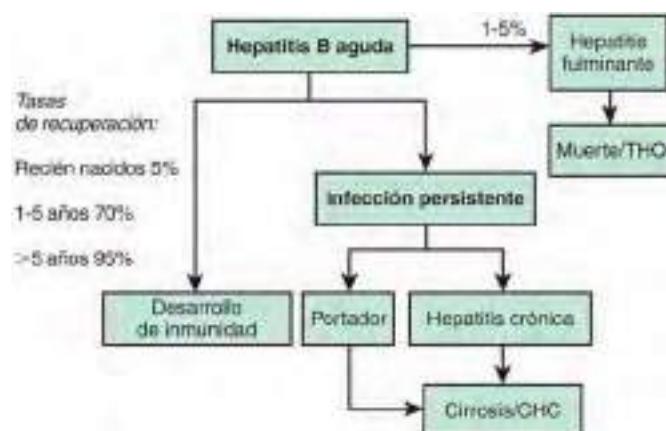


Fig. 385.3 Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). CHC, carcinoma hepatocelular; THO, trasplante hepático ortotópico.

En la evolución habitual de la resolución de la infección por VHB los síntomas duran 6-8 semanas. El porcentaje de niños con signos clínicos de hepatitis es más elevado con VHB que con VHA, y la tasa de IHA también es mayor. La mayoría de los pacientes se recuperan, pero el «estado de portador crónico» complica hasta el 10% de los casos adquiridos en la edad adulta. La tasa de desarrollo de la infección crónica depende en gran medida del modo y de la edad de adquisición, y es de hasta el 90% en los casos infectados en la etapa perinatal. La cirrosis y el CHC se observan solo con la infección crónica. La infección crónica por VHB tiene 3 fases identificadas: inmuno-tolerante, inmunoactiva e inactiva. La mayoría de los niños se encuentra en la fase inmunotolerante, contra la que aún no existe un tratamiento eficaz. La mayor parte de los tratamientos se dirigen contra la fase inmunoactiva de la enfermedad, que se caracteriza por inflamación activa, elevación de la concentración de ALT/AST y fibrosis progresiva. La seroconversión espontánea del HBeAg, definida por la aparición de anticuerpos anti-HBe y la pérdida del HBeAg, se produce en la fase inmunotolerante, aunque a una tasa baja del 4-5% anual. Es más frecuente en el VHB adquirido en la infancia que en las infecciones de transmisión en la etapa perinatal. La seroconversión puede durar muchos años, durante los cuales puede producirse una lesión significativa del hígado. No se han realizado estudios a gran escala que evalúen con precisión los riesgos y morbilidad a lo largo de la vida de los niños con infección crónica por VHB, lo que dificulta tomar decisiones sobre el fundamento, la eficacia y el momento en el que se deben aplicar unos tratamientos subóptimos. Se han descrito casos de reactivación de la infección crónica en niños inmunosuprimidos (tratados con quimioterapia,

inmunomoduladores biológicos como infliximab o agentes que causan depleción de los linfocitos T), lo que aumenta el riesgo de IHA o causa una hepatopatía fibrosa rápidamente progresiva ([tabla 385.6](#)).

Diagnóstico

El perfil serológico de la infección por el VHB es más complejo que el de la infección por el VHA y varía en función de si la enfermedad es aguda o crónica ([fig. 385.3](#), v. [tabla 385.5](#)). Para confirmar el diagnóstico de infección aguda por VHB se utilizan varios抗ígenos y anticuerpos (v. [tabla 385.3](#)). Para la detección selectiva rutinaria de esta infección son necesarios múltiples marcadores serológicos (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs). El HBsAg es un marcador serológico precoz de la infección y se encuentra en casi todas las personas infectadas; su elevación coincide estrechamente con el comienzo de los síntomas. La persistencia del HBsAg más de 6 meses define el estado de infección crónica. Durante la recuperación de la infección aguda, debido a que los niveles de HBsAg disminuyen antes de que desaparezcan los síntomas, el anticuerpo IgM contra HBcAg (IgM anti-HBc) podría ser el único marcador de infección aguda. La IgM anti-HBc se eleva poco después de la infección y permanece positiva durante muchos meses antes de su sustitución por IgG anti-HBc, que persiste durante años. El anti-HBs marca la recuperación serológica y la protección. Las personas inmunizadas con vacuna de la hepatitis B solo tienen anticuerpos anti-HBsAg, mientras que en aquellas con una infección resuelta se detectan anti-HBs y anti-HBc. El HBeAg se halla presente en las infecciones activas agudas o crónicas y es un marcador de infectividad. El desarrollo de anti-HBe (denominado

Tabla 385.6 Causas de reactivaciones de hepatitis en pacientes con hepatitis B crónica

CAUSA DE REACTIVACIÓN	COMENTARIO
Espontánea	Los factores que precipitan la replicación viral no están claros
Tratamiento inmunosupresor	Las reactivaciones suelen observarse durante la suspensión del fármaco; se requiere un tratamiento antiviral preventivo
Tratamiento antiviral para el VHB	
Interferón	Las reactivaciones suelen observarse durante el segundo o tercer mes de tratamiento en el 30% de los pacientes; pueden preceder a la respuesta virológica
Análogo de nucleósido	Las reactivaciones no son más frecuentes que con el placebo
Durante el tratamiento	Se pueden producir consecuencias graves en pacientes con hepatopatía avanzada
VHB farmacorresistente	Las reactivaciones se deben a la reaparición rápida de VHB de tipo salvaje; se pueden producir consecuencias graves en pacientes con hepatopatía avanzada
Al suspender la medicación	
Tratamiento contra el VIH	Las reactivaciones pueden producirse debido a la toxicidad directa del TARGA o con la reconstitución inmunitaria; el VHB aumenta el riesgo de hepatotoxicidad de los fármacos antirretrovirales
Variación genotípica	
Mutantes del promotor del prenúcleo y del núcleo	Las fluctuaciones de las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa son frecuentes con los mutantes del prenúcleo
Sobreinfección con otros virus de hepatitis	Se puede asociar con la replicación del VHB

TARGA, tratamiento antirretroviral de gran actividad; VHB, virus de la hepatitis B.
De Wells JT, Perillo R: Hepatitis B. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 79.1.

Tabla 385.7 Factores positivos y negativos que se deben tener en cuenta en la decisión de tratar la hepatitis B con peginterferón o con un análogo de nucleósido o de nucleótido

FÁRMACO	FACTORES POSITIVOS	FACTORES NEGATIVOS
Peginterferón	Duración finita del tratamiento Respuesta duradera sin tratamiento Desaparición más rápida del HBsAg Inmunoestimulador e intrínsecamente antiviral Mejor tolerabilidad en comparación con su uso en la hepatitis C	Incomodidad de la inyección subcutánea Efectos secundarios frecuentes Eliminación del HBsAg en una pequeña minoría de pacientes dependiendo del genotipo Riesgo potencial de reactivación de ALT en pacientes con fibrosis hepática avanzada Contraindicación relativa en pacientes mayores de 60 años o con enfermedades concurrentes
Análogo de nucleósido o de nucleótido	Efectos secundarios insignificantes Comodidad; aceptación fácil por los pacientes Inhibición potente de la replicación del virus farmacorresistencia reducida con los análogos de nucleósido de tercera generación	Ligero riesgo de nefropatía con análogos de nucleótido (adefovir, tenofovir) El coste del fármaco puede ser considerable durante su uso a largo plazo Se requiere un tratamiento largo o indefinido en pacientes tanto HBeAg-positivos como HBeAg-negativos Problemas de acceso en los países en vías de desarrollo

HBeAg, antígeno e de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B.

De Wells JT, Perillo R: Hepatitis B. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 79.4.

seroconversión) señala la mejoría y es un objetivo del tratamiento en los pacientes con infección crónica. Puede detectarse ADN del VHB en el suero de pacientes con infección aguda y en portadores crónicos. Se observan títulos elevados de ADN en pacientes con HBeAg y suelen disminuir una vez que se desarrolla anti-HBe.

Complicaciones

La IHA con coagulopatía, encefalopatía y edema cerebral es más frecuente por VHB que por el resto de virus hepatotropos. El riesgo de IHA aumenta más cuando hay infección simultánea o sobreinfección por VHD, o en un huésped inmunodeprimido. La mortalidad por esta complicación es superior al 30%. El trasplante de hígado es el único tratamiento eficaz. Los cuidados de soporte dirigidos a mantener a los pacientes hasta entonces y la derivación temprana a un centro de trasplantes puede salvar la vida del paciente. Como se ha indicado, la infección por el VHB puede causar también hepatitis crónica, que puede provocar cirrosis, complicaciones de la hepatopatía terminal y CHC. La glomerulonefritis membranosa con depósito de complemento y HBeAg en los capilares glomerulares es una complicación rara de la infección por VHB.

Tratamiento

El tratamiento de la infección *aguda* por VHB es en gran medida de soporte. La monitorización estrecha de la insuficiencia hepática y de las enfermedades

concurrentes extrahepáticas es fundamental. El tratamiento de la infección crónica por VHB está en fase de evolución; en la actualidad, ningún fármaco logra una erradicación completa del virus. La historia natural de la infección crónica por VHB en los niños es compleja y no hay datos fiables del pronóstico a largo plazo en los que basar las recomendaciones terapéuticas. El tratamiento de la infección crónica por el VHB en niños debe ser individualizado y efectuado bajo la atención de un hepatólogo pediátrico experimentado en el tratamiento de la enfermedad.

El objetivo del tratamiento es reducir la replicación viral, definida por la ausencia de ADN viral detectable en el suero y el desarrollo de anti-HBe (denominado seroconversión). El desarrollo de anti-HBe transforma la enfermedad en una forma inactiva, por lo que disminuye la infectividad, la lesión hepática activa y la inflamación, la progresión a fibrosis y la infectividad, así como el riesgo de CHC. El tratamiento solo está indicado en pacientes con la forma inmunoactiva de la enfermedad, caracterizada por la elevación de la ALT y/o AST, con fibrosis en la biopsia hepática, que conlleva un mayor riesgo de cirrosis para el niño durante la infancia.

Estrategias terapéuticas

El interferón α -2b (IFN- α 2b) tiene efectos inmunomoduladores y antivirales (tabla 385.7). Se ha utilizado en niños, con tasas de respuesta viral a largo plazo similares a la cifra del 25% descrita en adultos. El uso del interferón

(IFN) se ve limitado por su administración subcutánea, la duración del tratamiento durante 24 semanas y los efectos secundarios (síntomas seudogripales, mielosupresión, depresión, cambios retinianos, trastornos autoinmunitarios). El IFN está contraindicado en la cirrosis descompensada. Una ventaja del IFN en comparación con otros tratamientos es que su uso no se acompaña de aparición de resistencia viral.

La lamivudina es un análogo nucleosídico sintético que inhibe la enzima viral transcriptasa inversa. En los niños mayores de 2 años, su empleo durante 52 semanas ha producido la eliminación del HBeAg en el 34% de los pacientes con una ALT del doble de lo normal; el 88% se mantenía en remisión al año. Tiene un buen perfil de seguridad. La lamivudina tiene que utilizarse durante un mínimo de 6 meses después de la eliminación del virus y la aparición de una cepa viral mutante (YMDD) plantea un obstáculo para su uso a largo plazo. El tratamiento combinado en niños usando IFN y lamivudina no ha parecido mejorar las tasas de respuesta en la mayoría de las series.

El adefovir (un análogo de purina que inhibe la replicación viral) está aprobado para su uso en niños mayores de 12 años, en quienes un estudio prospectivo de 1 año ha demostrado una seroconversión del 23%. No se observó resistencia viral en dicho estudio, pero sí se ha descrito en adultos.

El entecavir (un análogo de nucleósido que inhibe la replicación viral) está aprobado actualmente para su uso en adolescentes mayores de 2 años. Los datos prospectivos han demostrado una tasa de seroconversión del 21% en adultos con mínima aparición de resistencias. Los pacientes en los que se desarrolla resistencia a la lamivudina presentan más riesgo de desarrollarla también frente al entecavir.

El tenofovir (un análogo de nucleótido que inhibe la replicación viral) también está aprobado para su uso en adolescentes mayores de 12 años. Los datos prospectivos han demostrado una tasa de seroconversión del 21% con una tasa de resistencia muy baja. Los pacientes con mutaciones que confieren resistencia a lamivudina no presentan una tasa de resistencia superior. Existe preocupación acerca de su uso prolongado y los efectos sobre la densidad mineral ósea.

El peginterferón α_2 posee el mismo mecanismo de acción que el IFN, pero únicamente se administra una vez a la semana. Este fármaco no está aprobado en Estados Unidos, pero se recomienda para el tratamiento de la infección crónica por el VHB en otros países. Los pacientes más propensos a responder a los fármacos disponibles en la actualidad tienen títulos séricos bajos de ADN del VHB, son HBeAg-positivos, tienen inflamación hepática activa (ALT mayor del doble del límite superior de referencia durante al menos 6 meses) y una enfermedad recientemente adquirida.

En la actualidad, los pacientes inmunotolerantes (con concentraciones normales de ALT y AST, HBeAg-positivos y carga viral elevada) no se consideran candidatos para el tratamiento, aunque la aparición de nuevos paradigmas terapéuticos permite albergar esperanzas para este subgrupo amplio, aunque difícil de tratar, de pacientes.

Prevención

Las estrategias de prevención más eficaces consisten en la detección selectiva de las mujeres embarazadas y el uso de IGHB y vacuna frente al virus de la hepatitis B en los lactantes ([tablas 385.5 a 385.11](#)). El riesgo de infección crónica por el VHB en las madres HBsAg y HBeAg-positivas es del 10% en comparación con el 1% en las madres HBeAg-negativas. Este conocimiento ofrece estrategias de detección selectiva que pueden afectar a la madre y al lactante mediante el uso de fármacos antivirales durante el tercer trimestre. Las guías sugieren que las madres con una carga de ADN viral del VHB superior a 200.000 UI/ml deben recibir un antiviral como telbivudina, lamivudina o tenofovir durante el tercer trimestre, en especial si ya han tenido un hijo con infección crónica por VHB tras haber recibido IGHB y la vacuna frente a la hepatitis B. Esta práctica ha resultado ser segura, con un crecimiento y desarrollo normales en los lactantes de las madres tratadas.

Deben quedar identificados y vacunados los contactos domésticos, sexuales y compartidores de agujas de los pacientes con infección crónica por VHB si son susceptibles a la infección por VHB. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de contacto perinatal e íntimo de transmisión del VHB. Este no se disemina por la lactancia materna, besos, abrazarse o compartir agua o utensilios. Los niños con VHB no deben ser excluidos de la escuela, juegos, guarderías o trabajo, a menos que sean propensos a morder. Un grupo de apoyo podría ayudar a los niños a hacer frente del mejor modo posible a su enfermedad. Las familias no deben sentirse obligadas a revelar el diagnóstico, ya que esta información puede dar lugar a prejuicios o discriminación hacia el paciente o su familia. Todos los pacientes HBsAg-positivos deben ser notificados al departamento de salud estatal o local, y se diagnostica cronicidad si siguen siendo positivos transcurridos 6 meses tras la administración de la IGHB.

La IGHB está indicada solo en circunstancias específicas después de la exposición y proporciona solo una protección temporal (3-6 meses).

Tabla 385.8

Estrategia para eliminar la transmisión del virus de la hepatitis B en Estados Unidos*

- Cribado del HBsAg en todas las mujeres embarazadas
- Analisis del ADN del VHB en las mujeres embarazadas
HBsAg-positivas, con sugerencia de tratamiento antiviral materno para reducir la transmisión perinatal cuando el ADN del VHB sea >200.000 UI/ml
- Profilaxis (vacuna e inmunoglobulina contra la hepatitis B) en lactantes nacidos de mujeres HBsAg-positivas†
- Vacunación universal de todos los lactantes comenzando al nacer‡ como protección para los lactantes nacidos de madres infectadas por VHB no identificadas en la etapa prenatal
- Vacunación rutinaria de los niños no vacunados previamente menores de 19 años
- Vacunación de los adultos con riesgo de infección por VHB, incluidos los que solicitan protección contra el virus sin reconocer un factor de riesgo específico

*Fuentes: Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al: A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part 1: immunization of infants, children, and adolescents, MMWR Recomm Rep 54(No. RR-16):1-31, 2005; Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al: A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part II: immunization of adults, MMWR Recomm Rep 55(No. RR-16):1-33, 2006.

†Consultar en la [tabla 385.9](#) las recomendaciones profilácticas para lactantes nacidos de madres con estatus desconocido de HBsAg.

‡En las 24 h posteriores al parto en los lactantes médicamente estables que pesen ≥2.000 g.

§Consultar en la [tabla 385.9](#) las recomendaciones posológicas para lactantes que pesen <2.000 g.

HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; VHB, virus de la hepatitis B. De Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al: Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the advisory committee on immunization practices, MMWR 67(1):1-29, 2018, Box 2, p. 5.

Desempeña un papel esencial para prevenir la transmisión perinatal cuando se administra en las primeras 12 horas tras el parto.

Vacunación universal

Solo hay dos vacunas antigénicas (Recombivax HB y Engerix-B) que están aprobadas para su empleo en niños y son las únicas preparaciones autorizadas para los lactantes menores de 6 meses. Pueden utilizarse 3 vacunas de combinación para una dosificación de inmunización posterior y permiten integrar la vacuna del VHB en el programa de inmunización regular. El perfil de seguridad de la vacuna del VHB es excelente. La mayoría de los efectos secundarios descritos son dolor en el sitio de inyección (hasta en el 29% de los casos) y fiebre (hasta en el 6% de los casos). La seropositividad es superior al 95% con todas las vacunas, lo que se consigue después de la segunda dosis en la mayoría de los pacientes. La tercera dosis sirve como refuerzo y puede tener un efecto para mantener la inmunidad a largo plazo. En pacientes inmunosuprimidos y en lactantes <2.000 g de peso al nacimiento se recomienda una cuarta dosis (la dosis del nacimiento no cuenta como parte de la serie de 3 dosis) y en estos lactantes debería comprobarse la presencia de anti-HBs y HBsAg después de completar estas dosis. En este grupo de lactantes, si el nivel de anti-HBs es <10 mUI/ml, debería repetirse la serie de tres dosis. A pesar de las disminuciones del título de anti-HBs con el tiempo, la mayoría de las personas vacunadas siguen protegidas frente a la infección por el VHB.

Las recomendaciones actuales para la vacunación se indican en las [tablas 385.9 a 385.11](#).

El análisis posvacunal en busca de HBsAg y anti-HBs debe realizarse a los 9-18 meses. Si el resultado es positivo para anti-HBs, el niño es inmune al VHB. Si el resultado es positivo solo al HBsAg, se debe aconsejar a los padres para que se vuelva a evaluar al niño por un hepatólogo pediátrico. Si el resultado es negativo tanto para HBsAg como para anti-HBs se debe administrar una segunda serie completa de vacuna de la hepatitis B, seguida de una prueba para ver si hay anti-HBs con el fin de determinar si se requieren más dosis.

Es permisible la administración de cuatro dosis de la vacuna cuando se utilizan vacunas combinadas después de la dosis al nacimiento; esto no modifica la respuesta a la vacuna.

Tabla 385.9 Pautas vacunales de la hepatitis B para lactantes, en función del peso al nacer del lactante y del estatus materno de antígeno de superficie de la hepatitis B

PESO AL NACER	ESTATUS MATERNO DE HBsAg	VACUNAS DE ANTÍGENO ÚNICO			VACUNAS DE ANTÍGENO ÚNICO + COMBINADA [†]	
		DOSIS	EDAD	DOSIS	EDAD	
>2.000 g	Positivo	1 IGHB [‡]	Nacimiento (≤ 12 h) Nacimiento (≤ 12 h)	1 IGHB	Nacimiento (≤ 12 h) Nacimiento (≤ 12 h)	
		2	1-2 meses	2	2 meses	
		3	6 meses [§]	3	4 meses	
	Desconocido*	1	Nacimiento (≤ 12 h)	1	Nacimiento (≤ 12 h)	
		2	1-2 meses	2	2 meses	
		3	6 meses [§]	3	4 meses	
	Negativo	1	Nacimiento (≤ 24 h)	1	Nacimiento (≤ 24 h)	
		2	1-2 meses	2	2 meses	
		3	6-18 meses [§]	3	4 meses	
				4	6 meses [§]	
<2.000 g	Positivo	1 IGHB	Nacimiento (≤ 12 h) Nacimiento (≤ 12 h)	1 IGHB	Nacimiento (≤ 12 h) Nacimiento (≤ 12 h)	
		2	1 mes	2	2 meses	
		3	2-3 meses	3	4 meses	
		4	6 meses [§]	4	6 meses [§]	
	Desconocido	1 IGHB	Nacimiento (≤ 12 h) Nacimiento (≤ 12 h)	1 IGHB	Nacimiento (≤ 12 h) Nacimiento (≤ 12 h)	
		2	1 mes	2	2 meses	
		3	2-3 meses	3	4 meses	
		4	6 meses [§]	4	6 meses [§]	
	Negativo	1	Alta hospitalaria o 1 mes de edad	1	Alta hospitalaria o 1 mes de edad	
		2	2 meses	2	2 meses	
		3	6-18 meses [§]	3	4 meses	
				4	6 meses [§]	

*En las madres se debería extraer sangre y analizarla para HBsAg lo antes posible después del ingreso para el parto; si la madre es HBsAg-positiva, el lactante debería recibir IGHB lo antes posible, pero no después de 7 días.

[†]Pediarix no debería administrarse en menores de 6 semanas de vida.

[‡]La IGHB debería administrarse en una localización anatómica distinta a la de la vacuna.

[§]La dosis final de la serie vacunal no debería administrarse antes de las 24 semanas de vida (164 días).

HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; IGHB, inmunoglobulina contra la hepatitis B.

De Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al: Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the advisory committee on immunization practices, MMWR 67(1):1-29, 2018, Table 3, p. 12.

Tabla 385.10 Dosis recomendadas de la vacuna contra la hepatitis B por grupo y tipo vacunal

GRUPO DE EDAD (AÑOS)	VACUNA DE ANTÍGENO ÚNICO				VACUNA COMBINADA			
	RECOMBIVAX	ENGERIX	PEDIARIX*	TWINRIX [†]				
Nacimiento-10	Dosis (μg)	Vol. (ml)	Dosis (μg)	Vol. (ml)	Dosis (μg)	Vol. (ml)	Dosis (μg)	Vol. (ml)
11-15	5	0,5	10	0,5	10*	0,5	N/A	N/A
11-19	10 [‡]	1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
≥20	5	0,5	10	0,5	N/A	N/A	N/A	N/A
≥20	10	1	20	1	N/A	N/A	20 [†]	1
PACIENTES DE HEMODIÁLISIS Y OTRAS PERSONAS INMUNODEPRIMIDAS								
<20	5	0,5	10	0,5	N/A	N/A	N/A	N/A
≥20	40	1	40	2	N/A	N/A	N/A	N/A

*Pediarix está aprobada para su uso en personas de 6 semanas a 6 años (antes del 7.º cumpleaños).

[†]Twinrix está aprobada para su uso en personas ≥18 años.

[‡]La formulación adulta se administra en una pauta de 2 dosis.

NA, no aplicable.

De Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al: Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the advisory committee on immunization practices, MMWR 67(1):1-29, 2018, Table 2, p. 10.

Profilaxis postexposición

Las recomendaciones para la profilaxis postexposición encaminadas a la prevención de la infección por el VHB dependen de las condiciones bajo las que la persona está expuesta al VHB (v. tabla 385.11). Nunca se debe posponer la vacunación en caso de no disponer de registros escritos de la historia de inmunización del individuo expuesto, pero se debe hacer todo lo posible para obtener dichos registros.

Poblaciones especiales

Los pacientes con cirrosis pueden no responder tan bien a la vacuna frente al VHB y se deben volver a determinar los anticuerpos anti-HBs. Los estudios en adultos sugieren que las dosis más elevadas o los intervalos más cortos entre las dosis pueden aumentar la eficacia de la inmunización. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con frecuencia no han sido inmunizados o no desarrollaron una inmunidad completa frente al

Tabla 385.11

Pautas vacunales de la hepatitis B para niños, adolescentes y adultos

GRUPO DE EDAD	PAUTA* (EL INTERVALO REPRESENTA EL TIEMPO EN MESES DESDE LA PRIMERA DOSIS)
Niños (1-10 años)	0, 1 y 6 meses 0, 1, 2 y 12 meses
Adolescentes (11-19 años)	0, 1 y 6 meses 0, 12 y 24 meses 0 y 4-6 meses [†] 0, 1, 2 y 12 meses 0, 7 días, 21-30 días, 12 meses [‡]
Adultos (≥ 20 años)	0, 1 y 6 meses 0, 1, 2 y 12 meses 0, 1, 2 y 6 meses [§] 0, 7 días, 21-30 días, 12 meses [‡]

*Consultar más información en los prospectos. Para todas las edades, cuando la pauta de la vacuna contra la hepatitis B se interrumpe, la serie vacunal no necesita reiniciarse. Si la serie se interrumpe después de la 1.^a dosis, la 2.^a dosis debería administrarse lo antes posible y la 2.^a y la 3.^a dosis deberían distanciarse al menos 8 semanas. Si solo se ha retrasado la 3.^a dosis, debería administrarse lo antes posible. La dosis final de vacuna debe administrarse al menos 8 semanas después de la 2.^a dosis y debería aplicarse al menos 16 semanas después de la 1.^a dosis; el intervalo mínimo entre la 1.^a y la 2.^a dosis es de 4 semanas. Las dosis inadecuadas de la vacuna contra la hepatitis B o las dosis recibidas después de un intervalo posológico más corto de lo recomendado deberían readministrarse, utilizando la posología o pauta correcta. Las dosis vacunales administradas ≤ 4 días antes del intervalo o edad mínima se consideran válidas. Debido a la pauta acelerada específica para Twinrix, la guía de 4 días no se aplica a las primeras 3 dosis de esta vacuna cuando se administran según una pauta de 0, 7, 21-30 días y 12 meses (nueva recomendación).

[†]Una pauta de dos dosis de la formulación adulta de Recombivax (10 µg) está aprobada para adolescentes de 11-15 años. Cuando se programan para recibir la segunda dosis, los adolescentes >15 años deberían cambiarse a una serie de 3 dosis, de modo que las dosis 2 y 3 consistan en la formulación pediátrica administrada según una pauta apropiada.

[‡]Twinrix está aprobada para su uso en personas ≥ 18 años y está disponible en una pauta acelerada, con administración de las dosis a los 0, 7, 21-30 días y 12 meses.

[§]Una pauta de 4 dosis de Engerix administrada en dos dosis de 1 ml (40 µg) según una pauta de 0, 1, 2 y 6 meses se recomienda para los pacientes adultos de hemodiálisis.

De Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al: Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the advisory committee on immunization practices, MMWR 67(1):1-29, 2018, Table 4, p. 13.

VHB, como demuestran las concentraciones inadecuadas de anti-HBs. Estos pacientes presentan riesgo de sufrir una infección fulminante por el VHB (reactivación) cuando se comienza un tratamiento inmunosupresor como parte de su régimen terapéutico, específicamente con agentes biológicos, como infliximab.

Pronóstico

En general, el pronóstico después de una infección aguda por el VHB es favorable, a pesar del riesgo de IHA. El riesgo de desarrollo de infección crónica hace que los riesgos de la cirrosis hepática y del CHC sean un aspecto destacado. La transmisión perinatal causante de cronicidad es responsable de la alta incidencia de CHC en adultos jóvenes en áreas endémicas. Hay que señalar que la infección por VHB y sus complicaciones se controlan y evitan de modo eficaz por la vacunación y se están realizando múltiples ensayos clínicos para mejorar las pautas terapéuticas y guiar los tratamientos.

HEPATITIS C

Etiología

El VHC es un virus de ARN monocatenario, clasificado como un género distinto de la familia Flaviviridae, que tiene una heterogeneidad genética marcada. Presenta seis genotipos principales y numerosos subtipos y cuasiespecies, lo que permite que el virus escape a la vigilancia inmunitaria del huésped. La variación genotípica puede explicar en parte las diferencias en el curso clínico y en la respuesta al tratamiento. El genotipo 1b es el más común en Estados Unidos y el que menos responde a los fármacos pediátricos aprobados.

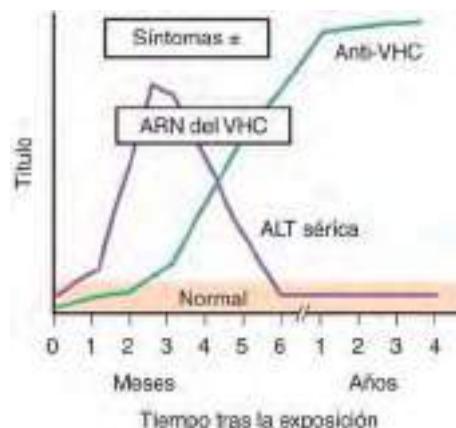


Fig. 385.4 Curso típico de la infección aguda por el virus de la hepatitis C (VHC) seguida de recuperación. Puede haber o no síntomas durante la infección aguda. Anti-HCV, anticuerpo contra el VHC. ALT, alanina aminotransferasa. (Modificada de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, www.cdc.gov/hepatitis/Resources/Professionals/Training/Serology/training.htm#one.)

Epidemiología

En Estados Unidos, la infección por el VHC es la causa más común de hepatopatía crónica en adultos y ocasiona 8.000-10.000 muertes anuales. Se ha estimado que existen alrededor de 4 millones de personas infectadas en Estados Unidos y 170 millones de personas en todo el mundo. Alrededor del 85% de los adultos infectados lo están de forma crónica. En niños la seroprevalencia del VHC es del 0,2% en los menores de 11 años y del 0,4% en los niños de 11 años o mayores. Sin embargo, pueden existir más niños infectados, ya que solo se ha identificado un pequeño porcentaje de niños infectados por el VHC y, por tanto, una cifra incluso menor recibe tratamiento. Se debe implementar la identificación y el cribado apropiado de los pacientes infectados.

En Estados Unidos, los factores de riesgo de transmisión de VHC incluyan la transfusión de sangre antes de 1992 como la vía de infección más común, pero, con las actuales prácticas de cribado de los donantes de sangre, el riesgo de transmisión del VHC es de aproximadamente el 0,001% por unidad transfundida. El consumo de drogas por vía intravenosa o la exposición a hemoderivados procedentes de personas infectadas por el VHC supone más de la mitad de los casos en adultos en Estados Unidos. La transmisión sexual, en especial en caso de múltiples parejas sexuales, es la segunda causa más habitual de infección. Entre otros factores de riesgo hay que citar la exposición laboral; alrededor del 10% de las infecciones nuevas no tienen fuente de contagio conocida. En niños, la transmisión perinatal es el modo más prevalente de transmisión (v. tabla 385.1). Se produce la transmisión vertical hasta en el 5% de los lactantes nacidos de madres virémicas. La coinfección por el VIH y unos títulos de viremia elevada (ARN del VHC positivo) en la madre pueden aumentar la tasa de transmisión hasta el 20%. El periodo de incubación es de 7-9 semanas (intervalo de 2-24 semanas).

Patogenia

El patrón de la lesión hepática aguda es indistinguible del de otros virus hepatotropos. En los casos crónicos se encuentran agregados o folículos linfoides en los tractos portales, ya sean solos o como parte de una infiltración inflamatoria general de las áreas portales. Con frecuencia también se observa esteatosis en estas muestras hepáticas. El VHC parece causar lesión principalmente mediante mecanismos citopáticos, aunque en ocasiones estos son inmunomediados. El componente citopático parece ser leve, ya que la enfermedad aguda suele ser la menos grave de todas las infecciones por virus hepatotropos.

Manifestaciones clínicas

La infección aguda por VHC tiende a ser leve y de comienzo insidioso (fig. 385.4; v. también tabla 385.1). Rara vez se produce IHA. Sin embargo, el VHC es el virus hepatotropo con mayor probabilidad de causar infección crónica (fig. 385.5). En adultos infectados menos del 15% eliminan el virus;

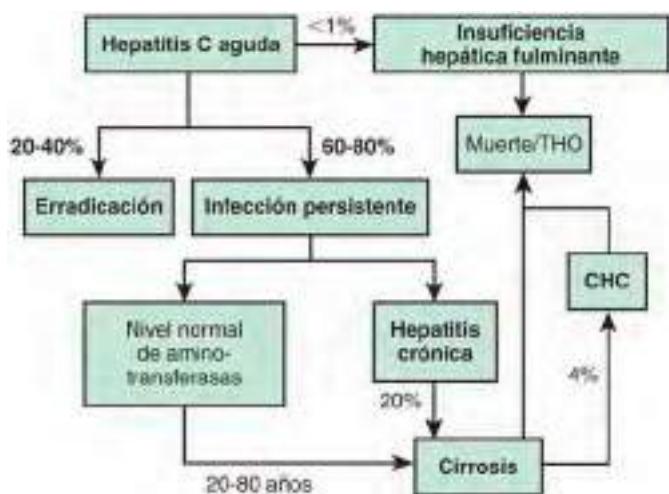


Fig. 385.5 Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC). CHC, carcinoma hepatocelular; THO, trasplante hepático ortotópico. (De Hochman JA, Balistreri WF: Chronic viral hepatitis: always be current! Pediatr Rev 24[12]:399–410, 2003.)

el resto desarrollan hepatitis crónica. En estudios pediátricos el 6-19% de los niños logró una eliminación sostenida espontánea del virus durante un seguimiento de 6 años.

La infección crónica por VHC también es clínicamente silente hasta que se desarrolla una complicación. Los niveles séricos de aminotransferasas fluctúan y en ocasiones son normales, pero la inflamación histológica es universal. La progresión de la fibrosis hepática es lenta durante varios años, a menos que haya factores concurrentes, que pueden acelerar la progresión de la fibrosis. Alrededor del 25% de los pacientes infectados progresará al final a cirrosis, insuficiencia hepática y, en ocasiones, CHC primario en un periodo de 20-30 años desde el comienzo de la infección aguda. Aunque la progresión es rara en la edad pediátrica, se ha descrito cirrosis y CHC por el VHC en niños. Las afecciones concurrentes a largo plazo constituyen la base teórica para el diagnóstico y el tratamiento en los niños con VHC.

La infección crónica por el VHC puede asociarse con vasculitis de pequeños vasos y es una causa común de crioglobulinemia esencial mixta. Otras manifestaciones extrahepáticas observadas predominantemente en adultos son vasculitis cutánea, porfiria cutánea tarda, liquen plano, neuropatía periférica, cerebritis, poliartritis, glomerulonefritis membranoproliferativa y síndrome nefrótico. También puede haber anticuerpos frente al músculo liso, anticuerpos antinucleares y niveles bajos de hormona tiroidea.

Diagnóstico

Las pruebas clínicas disponibles para detectar infección por VHC se basan en la determinación de anticuerpos frente a antígenos del VHC o en la detección de ARN (v. tabla 385.3); nada de lo anterior puede predecir la gravedad de la hepatopatía.

La prueba serológica más utilizada es el enzimoinmunoanálisis de tercera generación para detectar anti-VHC. El valor predictivo de este análisis es mayor en poblaciones de alto riesgo, aunque las tasas de falsos positivos pueden alcanzar el 50-60% en poblaciones de bajo riesgo. También puede haber falsos negativos porque los anticuerpos siguen siendo negativos durante hasta 1-3 meses después del comienzo clínico de la enfermedad. El anti-VHC no es un anticuerpo protector y no confiere inmunidad; suele presentarse al tiempo que el virus.

El análisis virológico más utilizado para el VHC es un análisis por PCR, que permite la detección de pequeñas cantidades de ARN de VHC en suero y en muestras tisulares a los pocos días de la infección. La detección con PCR *cuantitativa* es especialmente útil y muy sensible en pacientes con infección perinatal o reciente, hipogammaglobulinemia o inmunosupresión. La PCR *cuantitativa* ayuda a identificar a los pacientes con probabilidad de responder al tratamiento y a monitorizar la respuesta a este.

El cribado en busca del VHC debe incluir a todos los pacientes con los siguientes factores de riesgo: antecedentes de consumo de drogas ilegales (incluso si fue una sola vez), recepción de factores de coagulación fabricados antes de 1987 (cuando se introdujeron los procedimientos de inactivación)

o de hemoderivados antes de 1992, hemodiálisis, hepatopatía idiopática y niños nacidos de madres infectadas por el VHC (PCR cualitativa en la lactancia y anti-VHC después de los 12-18 meses de edad). No se recomienda el cribado de rutina de todas las mujeres embarazadas. Sin embargo, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan actualmente realizar pruebas de cribado a toda la población nacida entre 1945 y 1965.

También se debe determinar el genotipo del VHC, sobre todo cuando se considera el tratamiento, ya que la respuesta a los agentes terapéuticos actuales varía bastante. El genotipo 1 solía responder mal, mientras que los genotipos 2 y 3 tenían una respuesta más favorable. Sin embargo, los fármacos más nuevos han motivado variaciones de la duración del tratamiento y del pronóstico (como se comentará más adelante).

Los niveles de aminotransferasas suelen fluctuar durante la infección por VHC y no se correlacionan con el grado de fibrosis hepática. La biopsia hepática era antes el único medio para valorar la presencia y extensión de la fibrosis hepática, aparte de los signos manifiestos de hepatopatía crónica. Sin embargo, las modalidades no invasivas más recientes mediante elastografía por ecografía o resonancia magnética se usan en la actualidad para estimar el grado de fibrosis y disminuir la necesidad de biopsia. Esta tecnología, asociada a los nuevos regímenes farmacológicos, ha eliminado la necesidad de la biopsia en muchos casos de VHC. En la actualidad, la biopsia hepática está indicada sobre todo para descartar otras causas de hepatopatía franca.

Complicaciones

El riesgo de IHA debida al VHC es bajo, pero el riesgo de hepatitis crónica es el mayor de todos los virus de la hepatitis. En adultos, los factores de riesgo de progresión a fibrosis hepática son una edad más avanzada, obesidad, sexo masculino e incluso una ingesta moderada de alcohol (dos bebidas de 30 ml al día). La progresión a la cirrosis o CHC es una causa principal de morbilidad y la indicación más frecuente de trasplante hepático en adultos en Estados Unidos.

Tratamiento

En adultos, el *peginterferón* (subcutáneo, semanalmente) combinado con ribavirina (oral, diariamente) fue el tratamiento estándar de las infecciones por el genotipo 1 del VHC hasta el año 2012. En la actualidad, el tratamiento de primera línea recomendado para adultos con VHC consiste en uno o dos fármacos orales con propiedades antivirales de acción directa durante 12-24 semanas dependiendo del genotipo del VHC y de otros factores clínicos. Los estudios demuestran que estos tratamientos son más eficaces y mejor tolerados. Estos mismos fármacos se están evaluando en la actualidad en niños y adolescentes.

Tradicionalmente, los pacientes con mayor probabilidad de responder tenían una hepatitis leve, una duración de la infección más corta, unos títulos víricos bajos e infección por los genotipos 2 o 3. Los pacientes con infecciones por el genotipo 1 responden mal. La respuesta a peginterferón alfa/ribavirina puede predecirse por los polimorfismos de nucleótidos aislados próximos al gen 28B de la interleucina, pero con las nuevas pautas terapéuticas, se están observando tasas de respuesta excelentes con tratamientos más cortos sin IFN.

El objetivo del tratamiento es lograr una respuesta vírica sostenida (RVS), definida por la ausencia de viremia tras un periodo variable después de haber cesado las medicaciones; la RVS se asocia con una mejora histológica y un menor riesgo de morbilidad.

La historia natural de la infección por VHC en niños aún está por definir. Se cree que los niños tienen una mayor tasa de eliminación espontánea del virus que los adultos (hasta el 45% hacia los 19 años). Un estudio multicéntrico siguió a 359 niños infectados con VHC a lo largo de 10 años. Solo el 7,5% eliminó el virus y un 1,8% progresó a una cirrosis descompensada. El tratamiento en adultos con infección aguda por VHC en un estudio piloto mostró una RVS del 88% en pacientes con genotipo 1 (tratados con IFN y ribavirina durante 24 semanas). Estos datos, si se confirman, podrían suscitar la cuestión de si los niños, con una duración más corta de la infección y menos afecciones concurrentes que los adultos, podrían ser candidatos ideales para el tratamiento. Dados los efectos adversos del tratamiento actual, esta estrategia no se recomienda fuera del marco de los estudios clínicos.

El peginterferón, el IFN- α 2b y la ribavirina están aprobados para su empleo por la Food and Drug Administration (FDA) en niños mayores de 3 años con hepatitis C crónica. Los estudios de monoterapia con IFN en niños han demostrado una RVS mayor que en adultos, con un mejor cumplimiento y menos efectos secundarios. Varios estudios han mostrado una RVS de hasta el 49% para el genotipo 1. Los factores asociados con una mayor probabilidad de respuesta son una edad inferior a 12 años, genoti-

pos 2 y 3 y, en pacientes con el genotipo 1b, un título de ARN <2 millones de copias/ml de sangre, así como la respuesta viral (PCR a las semanas 4 y 12 de tratamiento). Los efectos secundarios de las medicaciones obligan a la suspensión del tratamiento en una elevada proporción de pacientes; entre ellos hay que citar síntomas seudogripales, anemia y neutropenia. Los efectos a largo plazo de estas medicaciones también deben ser evaluados, ya que se observaron diferencias significativas en el peso, la estatura, el índice de masa corporal y la composición corporal de los niños. La mayoría de estos efectos mejoraron tras la interrupción del tratamiento, pero las puntuaciones z de la estatura siguieron retrasados.

El tratamiento puede plantearse en todos los niños infectados con los genotipos 2 y 3, ya que la tasa de respuesta al tratamiento con peginterferón y ribavirina es del 80-90%. Si el niño tiene virus de genotipo 1b, la elección terapéutica es más controvertida a medida que se dispone rápidamente de regímenes más novedosos.

Las guías pediátricas recomiendan el tratamiento para erradicar la infección por VHC, evitar la progresión de la hepatopatía y el desarrollo de un CHC y eliminar el estigma asociado con la infección por VHC. El tratamiento debe plantearse en los pacientes con evidencia de fibrosis avanzada o de lesión en la biopsia hepática. Un tratamiento aprobado consiste en 24-48 semanas de peginterferón y ribavirina (debería suspenderse si aún se detecta virus en la PCR a las 24 semanas de medicación). Además, el sofosbuvir solo o en combinación con ledipasvir está aprobado por la FDA para niños de 12-17 años. La combinación está indicada para los genotipos 1, 4, 5 y 6 del VHC, mientras que el sofosbuvir con ribavirina está indicado para los genotipos virales 2 o 3; ambos regímenes se usan en niños con cirrosis leve o nula.

Tratamientos más recientes

En la actualidad, se dispone de varias pautas sin IFN en adultos para todos los genotipos del VHC, por lo que la probabilidad de lograr la erradicación del virus es incluso mayor con tratamientos exclusivamente por vía oral y sin el uso de IFN, lo que evita sus efectos adversos. Con el rápido desarrollo de nuevas medicaciones y combinaciones, la revisión frecuente de recursos actualizados, como www.hcvguidelines.org, será fundamental para prestar una asistencia óptima (tabla 385.12).

Prevención

Todavía no se dispone de vacuna para prevenir el VHC, aunque investigaciones en curso sugieren que se dispondrá de ella en el futuro. Las preparaciones de Ig disponibles en la actualidad no son beneficiosas, debido probablemente a que la Ig producida en Estados Unidos no contiene anticuerpos contra el VHC porque los donantes de sangre y plasma son sometidos a cribado en busca de anti-VHC y se excluyen del conjunto de donantes. Se ha observado que los anticuerpos neutralizantes de amplio espectro contra el VHC son protectores y podrían preparar el camino para desarrollar una vacuna.

Una vez que se identifica la infección por VHC, los pacientes deben ser sometidos a cribado anualmente con ecografía hepática y α -fetoproteína para el CHC, así como para detectar cualquier dato clínico de hepatopatía. La vacunación del paciente afectado frente al VHA y VHB previene la sobreinfección con estos virus y el mayor riesgo de padecer insuficiencia hepática grave.

Pronóstico

Se deben comprobar los títulos víricos anualmente para documentar una remisión espontánea. En la mayoría de los pacientes se desarrolla hepatitis crónica. El daño hepático progresivo es mayor en los pacientes con factores de comorbilidad, como consumo de alcohol, variaciones del genotipo vírico, obesidad y predisposiciones genéticas de base. Se aconseja con firmeza la remisión a un hepatólogo pediátrico para aprovecharse de los regímenes de monitorización actualizados y para optimizar su inclusión en los protocolos de tratamiento cuando se disponga de ellos.

HEPATITIS D

Etiología

El VHD, el más pequeño de los virus animales conocidos, se considera defectivo por su incapacidad para producir infección sin la concurrencia del VHB. Este virus de 36 nm de diámetro es incapaz de fabricar su propia cubierta proteínica; su capa externa la forma el exceso de HBsAg procedente del VHB. El núcleo interno del virus es ARN circular monocatenario que expresa el antígeno del VHD.

Epidemiología

El VHD puede producir infección simultánea con la primoinfección por VHB (coinfección) o bien el VHD puede infectar a una persona que ya estaba infectada por VHB (sobreinfección). La transmisión suele producirse por contacto entre familiares o por contacto íntimo en zonas de gran prevalencia, que son sobre todo países en vías de desarrollo (v. tabla 385.1). En zonas de prevalencia baja, como Estados Unidos, la vía parenteral es, con mucho, la más frecuente. En Estados Unidos la infección por VHD en niños es infrecuente, pero debe pensarse en ella cuando se produce IHA. El periodo de incubación de la sobreinfección por VHD es de alrededor de 2-8 semanas, mientras que en la coinfección es similar al de la infección por VHB.

Patogenia

La hepatopatía en la hepatitis asociada al VHD no tiene rasgos distintivos, salvo que la lesión suele ser grave. En contraste con el VHB, el VHD lesiona directamente por mecanismos citopáticos. Los casos más graves de infección por VHB parecen ser el resultado de la coinfección por VHB y VHD.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la hepatitis D son similares, pero por lo general más graves que los producidos por otros virus hepatotropos. El curso clínico depende del mecanismo de infección. En la coinfección es habitual la hepatitis aguda, mucho más grave que la infección exclusiva por VHB, pero el riesgo de evolución a hepatitis crónica es bajo. En la sobreinfección la enfermedad aguda es infrecuente, pero la hepatitis crónica es habitual. Sin embargo, el riesgo de IHA es máximo con la sobreinfección. Debe pensarse en hepatitis D en cualquier niño con IHA.

Diagnóstico

El VHD no se ha aislado ni se han definido los antígenos circulantes. Se diagnostica por detección de anticuerpos IgM dirigidos contra el VHD; estos anticuerpos se desarrollan unas 2-4 semanas después de la coinfección y unas 10 semanas tras la sobreinfección. Se ha comercializado una prueba para

Tabla 385.12 Estudios activos con combinaciones de antivirales de acción directa en niños con infección crónica por el virus de la hepatitis C

	GENOTIPO	RECLUTAMIENTO ESTIMADO	RANGO DE EDAD (AÑOS)	IDENTIFICADOR	FINALIZACIÓN
Sofosbuvir + ledipasvir, con o sin ribavirina	1,4,5,6	222	3-17	NCT02249182	Julio de 2018
Sofosbuvir + ribavirina	2,3	104	3-17	NCT02175758	Abril de 2018
Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir, con o sin dasabuvir, con o sin ribavirina	1,4	74	3-17	NCT02486406	Septiembre de 2019
Sofosbuvir + daclatasvir	4	40	8-17	NCT03080415	Junio de 2018
Sofosbuvir + ledipasvir	1,4	40	12-17	NCT02868242	Abril de 2019
Sofosbuvir + velpatasvir	1-6	200	3-17	NCT03022981	Diciembre de 2019
Glecaprevir + pibrentasvir	1-6	110	3-17	NCT03067129	Mayo de 2022
Gratisovir + ribavirina	1-6	41	10-17	NCT02985281	Junio de 2017

De Indolfi G, Serranti D, Resti M: Direct-acting antivirals for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Lancet Child Adolesc* 2:298-304, 2018 (Table 1, p. 299).

detectar anticuerpos anti-VHD. Los análisis de PCR para ARN viral están disponibles como herramientas de investigación (v. tabla 385.2).

Tratamiento

El tratamiento se basa en medidas de soporte una vez que se identifica la infección. Hasta la fecha no se dispone de tratamientos específicamente dirigidos contra el VHD. El tratamiento se basa fundamentalmente en controlar y tratar la infección por VHB, sin el que el VHD no puede inducir hepatitis. Trabajos de investigación con una muestra pequeña sugieren que el IFN es el tratamiento de elección, pero estudios en curso siguen buscando la estrategia terapéutica ideal y el tratamiento debe personalizarse para cada paciente.

Prevención

No hay vacuna para la hepatitis D. Dado que la replicación del VHD no se produce sin la coinfección por VHB, la inmunización contra el VHB también previene la infección por VHD. La vacuna de la hepatitis B y las IGHB se usan con las mismas indicaciones que para la hepatitis B sola.

HEPATITIS E

Etiología

El VHE ha sido clonado mediante técnicas moleculares. Este virus ARN tiene forma de esfera sin cubierta, con espículas y su estructura es similar a la de los calicivirus.

Epidemiología

La hepatitis E es la forma epidémica de lo que antes se denominaba hepatitis no A no B. La transmisión es fecal-oral (con frecuencia a través del agua) y se asocia con la eliminación del virus en las heces en forma de partículas de 27-34 nm (v. tabla 385.1). La máxima prevalencia de infección por VHE se registra en el subcontinente indio, Oriente Medio, sudeste asiático y México, sobre todo en zonas con malas condiciones de saneamiento. Sin embargo, la prevalencia parece estar aumentando en Estados Unidos y otros países desarrollados y se ha sugerido que es la causa más frecuente de hepatitis aguda en el mundo. El periodo medio de incubación es de alrededor de 40 días (intervalo de 15-60 días).

Patogenia

El VHE parece actuar como un virus citopático. Los hallazgos anatomo-patológicos son similares a los de otros virus de la hepatitis.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad clínica que produce la infección por VHE es similar a la del VHA, pero suele ser más grave. Al igual que con el VHA, no hay enfermedad crónica (la única excepción observada hasta la fecha es la hepatitis E crónica que se produce en pacientes inmunodeprimidos, como después de un trasplante). Además de causar a menudo un cuadro más grave que el VHA, el VHE tiende a afectar a pacientes mayores, con un pico de edad de 15-34 años. El VHE es un patógeno destacado en las mujeres embarazadas, en las que causa IHA con una elevada mortalidad. El VHE también puede descompensar una hepatopatía crónica preexistente.

Diagnóstico

La tecnología de ADN recombinante ha dado lugar al desarrollo de anticuerpos frente a las partículas de VHE; además hay análisis de IgM e IgG para distinguir entre infecciones agudas y resueltas (v. tabla 385.3). Los anticuerpos IgM contra antígenos víricos se hacen positivos alrededor de la primera semana de enfermedad. Puede detectarse ARN del virus en heces y suero mediante PCR.

Prevención

Una vacuna recombinante de la hepatitis E es muy eficaz en adultos. No hay datos que sugieran que la Ig sea eficaz en la prevención de las infecciones por VHE. La inmunoglobulina de donantes múltiples de áreas endémicas puede mostrarse eficaz.

ESTRATEGIA FRENTE A LA HEPATITIS AGUDA O CRÓNICA

La identificación del deterioro del paciente con hepatitis aguda y desarrollo de IHA es una contribución fundamental del pediatra de atención primaria (fig. 385.6). Si se identifica la IHA el clínico debe remitir inmediatamente al paciente a un centro de trasplantes; esta medida puede salvar la vida del paciente.

Una vez que se ha identificado la infección crónica, se recomienda un seguimiento estrecho y la remisión a un hepatólogo pediátrico para incluir

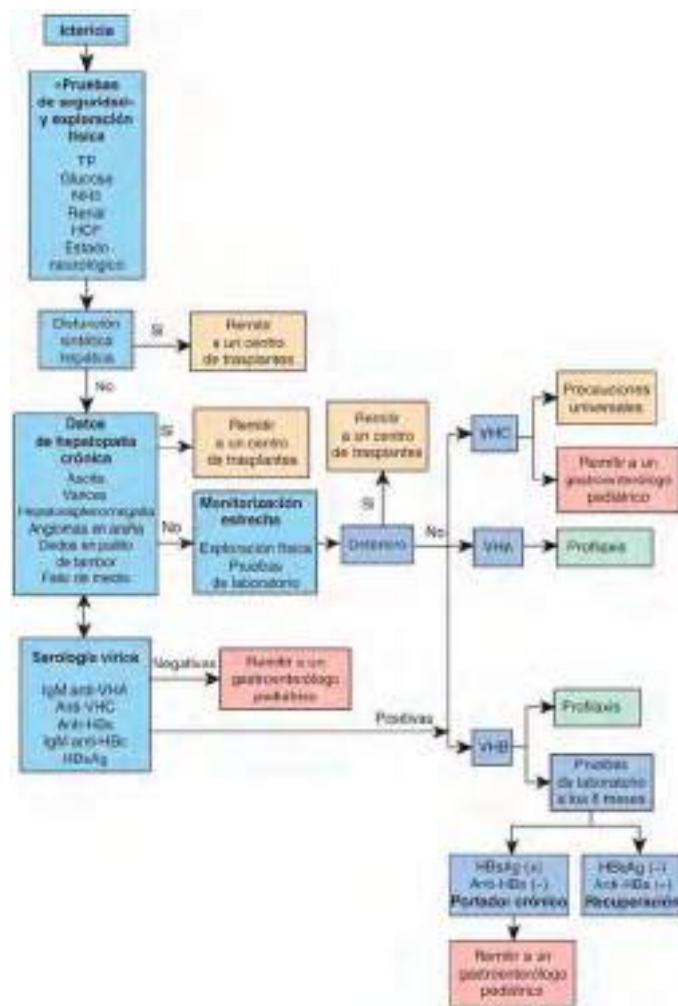


Fig. 385.6 Enfoque clínico de la hepatitis vírica. HBc, núcleo (core) del virus de la hepatitis B; HBsAg, antigeno de superficie del virus de la hepatitis B; HCF, hemograma completo con fórmula; IgM, inmunoglobulina M; NH₃, amoníaco; TP, tiempo de protrombina; VHA, virus de la hepatitis A; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C.

al paciente en ensayos clínicos controlados apropiados. El tratamiento de la infección crónica tanto por el VHB como por el VHC en niños debe ser realizado preferiblemente empleando datos de estudios controlados pediátricos, ya que aún están por definir las indicaciones, la cronología, el régimen y los resultados, y no pueden ser extrapolados de los datos de los adultos. Todos los pacientes con hepatitis vírica crónica deben evitar, en la medida de lo posible, someter el hígado a nuevas agresiones; se recomienda la vacuna del VHA. Los pacientes deben evitar el consumo de alcohol, la obesidad y hay que tener mucho cuidado cuando se toman nuevos medicamentos, incluidos los de uso sin receta y los compuestos de fitoterapia.

La adopción internacional y la facilidad de los viajes continúan cambiando la epidemiología de estos virus. En Estados Unidos la infección crónica por VHB y VHC tiene una elevada prevalencia entre los pacientes procedentes de adopción internacional; se requiere vigilancia para establecer un diagnóstico precoz con el fin de ofrecer un tratamiento apropiado, así como medidas profilácticas para limitar la diseminación vírica.

La hepatitis crónica puede ser una enfermedad estigmatizante en niños y sus familias. El pediatra debe ofrecerles, con defensa proactiva, apoyo apropiado, así como la formación requerida en relación con su círculo social. Se dispone de datos científicos e información sobre los grupos de apoyo para las familias en las páginas de internet de la American Liver Foundation (www.liverfoundation.org) y la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (www.naspghan.org), así como a través de los centros de gastroenterología pediátrica.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 386

Absceso hepático

Joshua K. Schaffzin y Robert W. Frenck, Jr.

Los abscesos hepáticos pueden tener dos etiologías infecciosas: piógena, en la que intervienen bacterias, o parasitaria, como en el caso de la amebiasis, ascariasis, o toxocariasis. Los abscesos hepáticos suelen ser difíciles de detectar, debido a su presentación inespecífica, y el diagnóstico requiere un índice de sospecha elevado. El diagnóstico radiográfico suele ser de ayuda, pero a menudo está indicada una confirmación adicional para diferenciar los abscesos infecciosos de un quiste hidatídico y de las causas no infecciosas, como un tumor maligno (hepático primario o metástasis). El diagnóstico diferencial también engloba las lesiones traumáticas (incluidas las debidas a procedimientos, como un catéter vascular mal colocado).

Los **abscesos hepáticos piógenos** son infrecuentes en la infancia, pero se han descrito a cualquier edad. Las bacterias pueden invadir el hígado por cuatro vías: hematogena a través de la arteria hepática (p. ej., en presencia de bacteriemia), a través de las vías biliares, a través de la vena porta (sepsis portal) y directamente por infección contigua. En los recién nacidos, la infección a través de la vena porta puede incluir la vena umbilical (p. ej., en presencia de onfalitis o de una lesión causada por un catéter venoso umbilical). Los abscesos hepáticos piógenos cuya fuente es desconocida se clasifican como criptogénicos. Los niños que tienen una enfermedad granulomatosa crónica (EGC), síndrome de hiperinmunoglobulina E (hiper-IgE), o neoplasias malignas presentan un riesgo mayor de absceso hepático. Los abscesos hepáticos piógenos también son infrecuentes en los adultos, aunque la incidencia anual es mayor en el sudeste de Asia (estimada en 17,6/100.000 habitantes) que en Estados Unidos o Europa (estimada en 2-5/100.000 habitantes). Tienden a ser más frecuentes en los varones, en pacientes mayores y en aquellos con diabetes o con antecedentes de trasplante hepático o de neoplasia maligna.

Los signos y síntomas clínicos de un absceso hepático piógeno son inespecíficos y pueden consistir en fiebre, escalofríos, malestar general, fatiga, náuseas, dolor abdominal (con o sin hipersensibilidad dolorosa en el hipocondrio derecho) y hepatomegalia; la ictericia es infrecuente. Las anomalías más habituales en las pruebas de laboratorio son la elevación de los marcadores inflamatorios y la hipoalbuminemia. Las pruebas de

función hepática suelen mostrar una elevación anómala y la leucocitosis es frecuente. La confirmación radiológica suele obtenerse mediante ecografía o TC (fig. 386.1). Las radiografías de tórax pueden mostrar una elevación del hemidiafragma derecho con un derrame pleural ipsilateral. Las lesiones solitarias del lóbulo hepático derecho son las más frecuentes, aunque pueden aparecer abscesos solitarios en cualquier lóbulo hepático o como lesiones diseminadas múltiples (como en las formas diseminadas de candidiasis, bartonelosis o, raramente, brucelosis).

En los cultivos de los abscesos hepáticos piógenos suelen crecer poblaciones mixtas. En los niños, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., los microorganismos entéricos gramnegativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Serratia* en pacientes con EGC), así como los microorganismos anaerobios son los más frecuentes. En los adultos, predomina *K. pneumoniae*, seguida de *E. coli*, mientras que los microorganismos aerobios grampositivos y anaerobios son menos frecuentes. Los hemocultivos suelen ser positivos y pueden ser útiles para determinar un plan de tratamiento.

Debido a la amplia gama de microorganismos causales (gramnegativos aerobios, *S. aureus* y microorganismos anaerobios), el tratamiento antibiótico empírico debe ser amplio. Entre las posibles opciones de antibióticos empíricos, pueden citarse la piperacilina-tazobactam, la ampicilina-sulbactam, o el metronidazol con una cefalosporina de tercera generación. Dependiendo de la prevalencia local y del grado de sospecha, se puede añadir vancomicina para cubrir a *S. aureus* resistente a meticilina. El tratamiento se puede modificar en función del antibiograma. La duración del tratamiento no está estandarizada y debería basarse en la resolución de la fiebre, la mejoría de los marcadores clínicos e inflamatorios, así como la monitorización ecográfica seriada. Muchas fuentes recomiendan completar 4-6 semanas de tratamiento, usando la vía parenteral durante las primeras 2 semanas. Dependiendo del tamaño y de la extensión de la(s) lesión(es), se puede añadir un drenaje percutáneo o quirúrgico con el fin de obtener muestras para su cultivo y de acortar la duración de la enfermedad. Entre las opciones percutáneas, se incluyen la aspiración con una única introducción de una aguja o de un catéter, o la inserción de un catéter de drenaje continuo. En adultos, salvo que existan datos de rotura o de diseminación, se debería intentar en primer lugar el drenaje percutáneo para las lesiones grandes ($\geq 5-7$ cm de diámetro). En muchas series de casos de abscesos hepáticos piógenos en lactantes prematuros, se ha descrito la resolución completa con antibioterapia exclusiva, y algunos autores defienden esta opción como tratamiento inicial en las lesiones más pequeñas. La resolución se puede monitorizar mediante la evolución de los marcadores inflamatorios y/o con pruebas de imagen seriadas.

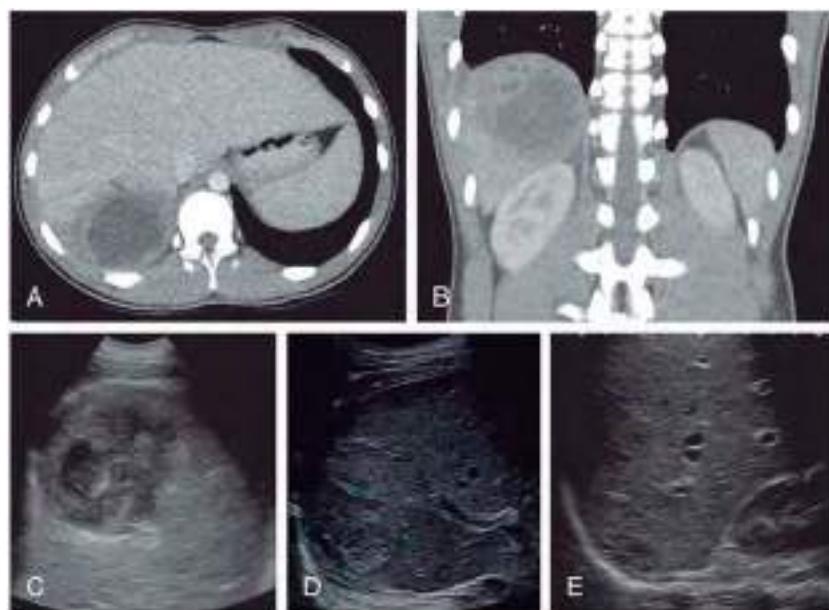


Fig. 386.1 Imágenes de TC (A y B) y ecografía (C) de un absceso hepático criptogénico en un varón de 16 años sin factores de riesgo conocidos. La lesión se drenó por vía percutánea y en los cultivos crecieron múltiples microorganismos anaerobios (*Fusobacterium nucleatum* y *Parvimonas micra*). El paciente se trató con éxito con 2 semanas de tratamiento parenteral seguidas de 4 semanas de tratamiento oral y se le siguió con ecografías seriadas a los 5 días (D) y 34 días (E) del drenaje. (Por cortesía del Dr. Alexander Towbin, Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio.)

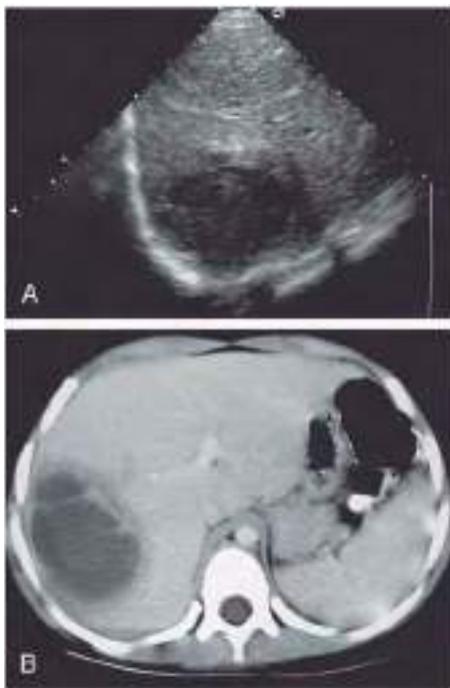


Fig. 386.2 Absceso amebiano. **A**, Ecografía que muestra una masa hipoecoica en el lóbulo derecho del hígado rodeada por un anillo más hipoecoico. **B**, TC que muestra una masa de baja atenuación en el lóbulo derecho del hígado con un halo prominente. (De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO: Caffrey's pediatric diagnostic imaging, vol 2, 10 ed, Philadelphia, 2004, Mosby, p. 1473.)

El **absceso amebiano hepático** (AAH) es la manifestación extraintestinal más frecuente de la infección por *Entamoeba histolytica*. Aunque es más frecuente en las áreas endémicas, se pueden diagnosticar casos en Estados Unidos en viajeros a áreas endémicas y en inmigrantes procedentes de ellas. La presentación puede diferir meses o años. El AAH es más frecuente en adultos de 18-55 años y muestra un predominio masculino. Los trofozoítos invaden la mucosa del colon y llegan al hígado a través de la circulación portal. Los pacientes pueden no tener una colitis asociada. Suele haber fiebre, dolor en el hipocondrio derecho, anorexia y pérdida de peso. Las pruebas de laboratorio suelen mostrar una leucocitosis sin eosinofilia y un aumento de la fosfatasa alcalina. La ecografía o la TC muestra el absceso (fig. 386.2).

El diagnóstico de AAH suele confirmarse mediante ELISA del suero. La serología se considera fiable en áreas no endémicas, pero puede ser propensa a los falsos negativos en fases iniciales de la infección y no permite distinguir una infección activa de la exposición previa. El análisis de *E. histolytica* en las heces es específico, pero poco sensible y los pacientes con AAH pueden no tener microorganismos detectables en sus heces. El análisis más sensible y específico de las heces es la PCR, seguida de la detección del antígeno fecal. La microscopía es la prueba menos fiable, porque *E. histolytica* no se puede distinguir microscópicamente con facilidad de sus congéneres clínicamente benignos *Entamoeba dispar* y *Entamoeba moshkovskii*.

Antes de que existiese un tratamiento eficaz, la mortalidad asociada a AAH era elevada, pero desde entonces ha disminuido de forma significativa. El tratamiento consiste en 7-10 días de un nitroimidazol (en la mayoría de los casos metronidazol) para destruir los trofozoítos, seguido de 7 días de un fármaco luminal (como la paromomicina) para destruir los quistes colónicos. En los pacientes con abscesos grandes ($\geq 5-7$ cm de diámetro), la asociación de aspiración percutánea al tratamiento médico puede ser beneficiosa.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 387

Hepatopatía asociada con trastornos sistémicos

Bernadette E. Vitola y William F. Balistreri

El hígado puede verse afectado por un gran número de enfermedades sistémicas, bien como resultado de un proceso patológico primario o bien como complicación secundaria de una enfermedad o del tratamiento asociado.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (cap. 362) se asocian con enfermedad hepatobiliar, que incluye procesos autoinmunitarios e inflamatorios relacionados con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (colangitis esclerosante, hepatitis autoinmune [HAI]), toxicidad medicamentosa (tiopurinas, metotrexato, 5-ASA, productos biológicos), malnutrición y trastornos fisiológicos (hígado graso, colelitiasis), translocación bacteriana e infecciones sistémicas (abceso hepático, trombosis de la vena porta), hipercoagulabilidad (infarto, Budd-Chiari) y complicaciones a largo plazo de estas hepatopatías, como colangitis ascendente, cirrosis, hipertensión portal y carcinoma biliar. Las manifestaciones hepatobiliarias pueden seguir progresando aunque los síntomas intestinales estén bien controlados y no se relacionan ni con la gravedad ni con la duración de la enfermedad intestinal.

La **colangitis esclerosante** es la enfermedad hepatobiliar asociada con mayor frecuencia con la EII y se presenta en el 2-8% de los pacientes adultos con colitis ulcerosa, y con menor frecuencia en la enfermedad de Crohn. A la inversa, el 70-90% de los pacientes con colangitis esclerosante tiene colitis ulcerosa. En los pacientes pediátricos con EII el diagnóstico suele establecerse en la segunda década de la vida, a una media de edad de 14 años. La colangitis esclerosante se caracteriza por inflamación y fibrosis progresivas de segmentos de conductos biliares intra- y extrahepáticos y puede progresar a una obliteración completa. Se ha demostrado una susceptibilidad genética. Muchos pacientes están asintomáticos y se diagnostican inicialmente por las pruebas de función hepática que revelan una elevación de las funciones de fosfatasa alcalina (FA), 5'-nucleotidasa o γ -glutamil transpeptidasa (GGT). También puede haber en el suero anticuerpos antinucleares o frente al músculo liso. El 10-15% de los pacientes adultos presenta síntomas consistentes en anorexia, pérdida de peso, prurito, fatiga, dolor en el hipocondrio derecho e ictericia; también puede haber colangitis aguda intermitente acompañada de fiebre, ictericia y dolor en el hipocondrio derecho. Puede desarrollarse hipertensión portal con la enfermedad progresiva. Estos síntomas son menos frecuentes en niños en los que la enfermedad hepatobiliar se reconoce con frecuencia por un cribado de rutina de las pruebas de función hepática. Aproximadamente el 11% de los niños con colangitis esclerosante presentan inicialmente manifestaciones hepáticas y la EII asintomática acompañante se descubre solo en una endoscopia posterior.

La colangiografía por resonancia magnética es una prueba diagnóstica de primera línea establecida para la colangitis esclerosante. Los hallazgos característicos consisten en un aspecto arroso y irregular de los conductos biliares intra- y extrahepáticos. La biopsia hepática suele mostrar fibrosis e inflamación periductales, colangitis fibroobliterativa y fibrosis portal, pero puede no ser necesaria para el diagnóstico en pacientes con evidencia radiológica de colangitis esclerosante. Sin embargo, la biopsia es necesaria para evaluar un solapamiento con una hepatitis autoinmune o con una colangitis esclerosante autoinmune.

La colangitis esclerosante presenta una estrecha asociación con neoplasias malignas hepatobiliarias (colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma de la vesícula biliar), con una incidencia descrita que varía entre el 9% y el 14%. En una serie a gran escala, los pacientes con EII y colangitis esclerosante tenían un incremento de 10 veces del riesgo de carcinoma colorrectal y un aumento de 14 veces del riesgo de cáncer pancreático respecto a la población general. La serología tumoral (CA 19-9) y las pruebas de imagen en proyección transversal pueden constituir una estrategia de cribado útil para identificar a los pacientes con colangitis esclerosante que presenten mayor riesgo de colangiocarcinoma.

No hay ningún tratamiento médico definitivo para la colangitis esclerosante; el trasplante hepático es la única opción a largo plazo para la cirrosis progresiva y la enfermedad autoinmunitaria puede recidivar en el aloinjerto en el 20-25% de los pacientes. El tratamiento a corto plazo intenta mejorar el drenaje biliar y frenar el proceso obliterante. El ácido ursodesoxicólico, en

dosis de 15 mg/kg/24 horas, puede mejorar el flujo de bilis y los parámetros de laboratorio, pero no se ha demostrado que mejore el pronóstico clínico. Las estenosis biliares extrahepáticas dominantes pueden dilatarse o someterse a la colocación de endoprótesis por vía endoscópica. El tratamiento inmunosupresor con corticoides y/o azatioprina puede mejorar los parámetros bioquímicos, pero ha sido decepcionante en la detención de la progresión histológica a largo plazo. El tratamiento sintomático debe iniciarse cuando haya prurito (rifampicina, ácido ursodesoxicólico, difenhidramina), malnutrición (suplementación enteral) y colangitis ascendente (antibióticos) según esté indicado. La colectomía total no ha sido beneficiosa en la prevención o tratamiento de las complicaciones hepatobiliarias en pacientes con colitis ulcerosa. Sin embargo, en pacientes con hepatopatía terminal que requieran trasplante hepático, los que presentan una EII activa tienen 10 veces más probabilidades de perder sus injertos.

La HAI asociada a EII se puede parecer mucho a la colangitis esclerosante asociada a la EII, afección denominada a menudo **síndrome de solapamiento** o colangitis esclerosante autoinmunitaria (CEA). Estos pacientes suelen tener hiperglobulinemia (aumento acusado de los niveles séricos de inmunoglobulina [Ig] G). Algunos niños son diagnosticados inicialmente de HAI y posteriormente se encuentra que tienen colangitis esclerosante después de la colangiografía; en otros casos, la HAI se presenta mucho después de haber diagnosticado colangitis esclerosante asociada a EII. La biopsia hepática en pacientes con CEA muestra hepatitis en interfase, además de lesión de los conductos biliares asociada con colangitis esclerosante. La medicación inmunosupresora (corticoides y/o azatioprina) es el pilar principal del tratamiento de la CEA; no parece que la respuesta a largo plazo sea tan favorable como en la HAI sola. La supervivencia a largo plazo en niños con CEA parece ser similar a la de los que tienen colangitis esclerosante, con una supervivencia mediana (50%) global sin trasplante hepático de 12,7 años.

La **esteatosis hepática** puede ser también más prevalente en pacientes adultos con EII, oscilando entre un 25% y un 40% en una serie extensa y con frecuencia se correlaciona con la gravedad de la EII. Los cálculos biliares son más prevalentes en los que tienen enfermedad de Crohn (11%) que en aquellos con colitis ulcerosa (7,5%) y en personas sanas (5%). Sin embargo, la prevalencia verdadera de estas enfermedades hepáticas asociadas a la EII en los pacientes pediátricos es desconocida.

SEPSIS BACTERIANA

La sepsis puede simular una hepatopatía y debe descartarse en cualquier paciente en estado crítico que tenga colestasis en ausencia de una elevación acusada de los niveles séricos de aminotransferasas o FA, incluso cuando no sean manifiestos otros signos de infección. Los microorganismos gramnegativos son los que se aislan con mayor frecuencia de los hemocultivos, en especial *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Se cree que los lipopolisacáridos y otras endotoxinas bacterianas interfieren con la secreción biliar al alterar de modo directo la estructura o la función de las proteínas de transporte de la membrana de los canalículos biliares. El nivel sérico de la bilirrubina está aumentado, por lo general con predominio de la fracción conjugada. Las actividades séricas de la FA y las aminotransferasas también pueden encontrarse elevadas. La biopsia hepática muestra colestasis intrahepática con escasa o nula necrosis del hepatocito. También son comunes la hiperplasia de las células de Kupffer y un aumento de las células inflamatorias. Pueden observarse unos hallazgos parecidos en la sepsis urinaria.

ENFERMEDAD CELÍACA

La enfermedad celíaca (v. cap. 364.2) puede cursar con elevación de la concentración de aminotransferasa y prolongación del tiempo de protrombina, así como con cambios anatopatológicos hepáticos, como inflamación lobular y periportal leve. Todas estas alteraciones típicamente mejoran con una dieta sin gluten. Los síntomas gastrointestinales pueden encontrarse ausentes. Otras enfermedades hepáticas autoinmunes (HAI, colangitis esclerosante primaria) también se han asociado con la enfermedad celíaca, aunque puede que no respondan tan bien a una dieta sin gluten.

CARDIOPATÍA

La lesión hepática puede producirse como complicación de una insuficiencia cardíaca congestiva aguda o crónica grave (cap. 469), cardiopatía congénita cianótica (caps. 456 y 457) y shock isquémico agudo. En todas las afecciones, tanto la congestión pasiva como un menor gasto cardíaco pueden contribuir al daño hepático. El aumento de la presión venosa central se transmite a las venas hepáticas, vénulas más pequeñas y, en último término, a los hepatocitos circundantes, lo que causa atrofia hepatocelular en la zona centrolobulillar del hígado. Debido a la disminución del gasto cardíaco hay una reducción del flujo de sangre arterial hepático, con lo que se produce hipoxia centrolobulillar. La necrosis hepática causa

acidosis láctica, aumento de los niveles de aminotransferasas, colestasis, aumento del tiempo de protrombina y, posiblemente, hipoglucemias debido a una alteración del metabolismo hepatocelular. Puede producirse ictericia, hepatomegalia dolorosa y, en algunos casos, ascitis y esplenomegalia. Sin embargo, los niveles de aminotransferasas con frecuencia se encuentran mínimamente elevados y la fibrosis es lentamente progresiva, porque la inflamación o la muerte celular son mínimas.

Después de un shock hipovolémico agudo, los niveles séricos de aminotransferasas pueden elevarse extremadamente, pero se normalizan con rapidez cuando mejoran la perfusión y la función cardíaca. En lactantes con síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo y coartación de la aorta puede producirse necrosis hepática o insuficiencia hepática aguda. Unas presiones sistémicas venosas elevadas después de procedimientos de Fontan pueden causar también disfunción hepática, marcada por un tiempo de protrombina prolongado y cirrosis cardíaca. El objetivo del tratamiento en todas las causas de hepatopatía de origen cardíaco es mejorar el gasto cardíaco, reducir las presiones venosas sistémicas y monitorizar otros signos de hipoperfusión. La hepatopatía, aunque sea leve, puede influir sobre la mortalidad tras una cirugía cardíaca, obteniéndose peores resultados a medida que la hepatopatía empeora progresivamente. En adultos con cirrosis sometidos a cirugía cardíaca, la mortalidad global es del 17%, pero varía de modo importante del 5% en los casos de enfermedad leve al 70% en los casos de hepatopatía avanzada.

COLESTASIS ASOCIADA CON NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL CRÓNICA

La nutrición parenteral total (NPT) puede causar diversas hepatopatías, como la esteatosis hepática, daño en la vesícula biliar y conducto colédoco, y colestasis. Esta es la complicación más grave y puede provocar una fibrosis progresiva y cirrosis. Es el principal factor limitante del empleo a largo plazo de la NPT tanto en niños como en adultos. Los factores de riesgo de la colestasis asociada a la NPT son la duración prolongada de la NPT (sobre todo lípidos basados en soja), prematuridad, bajo peso al nacimiento, sepsis, enterocolitis necrosante y síndrome de intestino corto.

La patogenia de la colestasis asociada a la NPT es multifactorial. Sepsis, exceso de ingesta calórica, cantidades elevadas de proteína, grasa o carbohidratos, toxicidades específicas de aminoácidos, deficiencias de nutrientes y toxicidades relacionadas con componentes como manganeso, aluminio y cobre pueden contribuir a la lesión hepática. El tipo (basados en soja), el volumen y la frecuencia de los lípidos administrados pueden ser un factor significativo. Un ayuno enteral prolongado compromete la integridad de la mucosa y aumenta la translocación mucosa bacteriana. El ayuno disminuye también las hormonas enterales como la colecistocinina, que estimula el flujo biliar. La sepsis, en especial debida a bacterias gramnegativas, y las toxinas asociadas pueden exacerbar el daño hepático.

Los hallazgos histológicos precoces consisten en esteatosis macrovesicular, colestasis canalicular e inflamación periportal. Estos cambios pueden regresar después del cese de la NPT a corto plazo. La duración prolongada de la NPT se ve marcada por proliferación de conductos biliares o ductopenia, fibrosis portal y expansión de las triadas portales y puede progresar a cirrosis y a hepatopatía terminal.

El comienzo clínico se ve marcado típicamente por un inicio gradual de colestasis, que se desarrolla más de 2 semanas después de la NPT. En los lactantes de bajo peso al nacimiento, el comienzo de la ictericia puede superponerse con la fase de hiperbilirrubinemia (no conjugada) fisiológica. En cualquier lactante icterico que haya recibido NPT durante más de 1 semana deben analizarse de forma fraccionada las determinaciones de bilirrubina que se le practiquen. Con una duración prolongada puede producirse hepatomegalia o esplenomegalia. Pueden aumentar las concentraciones séricas de ácidos biliares. Los aumentos de las concentraciones de las aminotransferasas séricas pueden constituir hallazgos tardíos. Una elevación de la actividad de FA sérica puede deberse a rachiostomía, complicación común de la NPT en los lactantes de peso bajo al nacer.

Además de la colestasis, las complicaciones biliares de la nutrición intravenosa consisten en coletitis y desarrollo de barro biliar, asociado con unos contenidos vesiculares densos y condensados. Pueden ser asintomáticos. También puede producirse una esteatosis hepática o una elevación de los niveles séricos de aminotransferasas en ausencia de colestasis, sobre todo en niños de mayor edad. Esto suele ser leve y se resuelve una vez que se suspende la NPT. Los niveles séricos de bilirrubina y de ácidos biliares permanecen dentro de la gama de la normalidad. También se deben considerar otras causas de hepatopatía, sobre todo si persisten datos de disfunción hepática a pesar de retirar la NPT y de dar comienzo a las alimentaciones enterales. Si siguen elevados los niveles séricos de FA o de aminotransferasas puede requerirse una biopsia hepática para un diagnóstico exacto.

El tratamiento de la colestasis asociada a la NPT se centra en evitar una lesión hepática progresiva limitando la duración de la infusión cuando sea posible. La alimentación enteral se comenzará tan pronto como se tolere y se debe evitar un ayuno prolongado. Incluso volúmenes pequeños de nutrientes administrados por tomas orales intermitentes o por goteo nasogástrico continuo estimulan el flujo biliar, la recirculación enterohepática de ácidos biliares y la motilidad intestinal, y favorecen la función de barrera mucosa, lo que reduce el riesgo de translocación bacteriana. Unas mejores soluciones de NPT que satisfagan las necesidades específicas de los recién nacidos pueden prevenir las deficiencias y evitar toxicidades. Siempre se debe considerar el riesgo de una mayor lesión hepática cuando se sopesa la opción de continuar de modo indefinido con la NPT y se debe hacer todo lo posible para intentar avanzar las tomas enterales cuando sea posible. Existe preocupación acerca de que las infusiones lipídicas de soja empleadas en la NPT puedan ser un factor causal de la colestasis asociada a la NPT, como resultado de los ácidos grasos omega-6 proinflamatorios. Se han empleado varias estrategias para minimizar la exposición a estos ácidos grasos, como limitar los lípidos totales y/o emplear fuentes alternativas de lípidos, como aceite de pescado o aceite de oliva para aportar más ácidos grasos omega-3. Los efectos a largo plazo de estas estrategias sobre el crecimiento o el déficit de ácidos grasos se desconocen, aunque existen algunos datos que indican que pueden mejorar la colestasis asociada con la NPT.

El tratamiento con ácido ursodesoxicólico puede ser beneficioso para mejorar la ictericia y la esplenomegalia. Otros tratamientos, como la administración de antibióticos para reducir el sobrecrecimiento bacteriano o la administración oral de taurina o colesterolcina, siguen siendo experimentales.

FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística (CF, *cystic fibrosis*) (v. cap. 432) está causada por mutaciones del gen *CFTR*, que alteran el transporte de cloruro a través de las membranas apicales de las células epiteliales en numerosos órganos (incluidos los colangiocitos). Muchos pacientes con CF tienen algún signo de enfermedad hepatobiliar, pero menos de un tercio de estos desarrollan una hepatopatía significativa desde el punto de vista clínico. Las complicaciones hepatobiliares suponen alrededor del 2,5% de la mortalidad global en los pacientes con CF. El comienzo de la enfermedad hepática tiene lugar a una media de edad de 10 años y más del 90% de los casos se presentan a los 20 años.

La **cirrosis biliar focal** es la lesión hepática patognomónica de la CF y se ha propuesto que se debe, en parte, a la alteración de la función secretora del epitelio de los conductos biliares. El bloqueo de los conductillos biliares debido a las secreciones viscosas provoca inflamación periductal, proliferación de los conductos biliares y aumento de la fibrosis en los tractos portales focales. Puede producirse una progresión gradual a cirrosis multilobular y dar lugar a hipertensión portal y hepatopatía terminal en el 1-8% de los pacientes. La hepatopatía tiende a ocurrir principalmente en pacientes varones con insuficiencia pancreática y precisa 2 mutaciones del *CFTR* sin función residual. Un gen candidato modificador de los fenotipos clínicos de la hepatopatía relacionada con la CF, que muestra una asociación estrecha, es *SERPINA1*. Sin embargo, son necesarios estudios adicionales de análisis de mutaciones antes de que podamos predecir en qué pacientes con CF se desarrollará la hepatopatía. Los factores de riesgo clínicos que pueden asociarse con hepatopatía son una mayor edad, insuficiencia pancreática, ser varón y, posiblemente, los antecedentes de ileo meconial.

El tratamiento con ácido ursodesoxicólico (10-15 mg/kg/día) puede ser beneficioso para mejorar la función hepática, presumiblemente al mejorar el flujo biliar; se requieren nuevas investigaciones para determinar si existe un beneficio verdadero a largo plazo. Dado que es difícil predecir en qué pacientes se desarrollará hepatopatía, la profilaxis no es posible. La progresión de la hepatopatía suele ser lenta; la preocupación principal es el desarrollo de hipertensión portal y las complicaciones asociadas.

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

La hepatopatía es frecuente en pacientes que han recibido trasplante de células progenitoras (TCP) hematopoyéticas, tanto si las células se extraen de la médula ósea como de la sangre periférica (caps. 161-165). La etiopatogenia es variada e incluye infecciones (víricas, bacterianas o micóticas), toxicidad por nutrición parenteral, quimioterapia o radiación, enfermedad venooclusiva (EVO) o enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), o bien hemosiderosis secundaria a sobrecarga de hierro por las frecuentes transfusiones de sangre. La EICH, la toxicidad medicamentosa y la sepsis son las causas más comunes de disfunción hepática después del TCP alogénico.

Con frecuencia, el diagnóstico es difícil debido a la coexistencia de múltiples factores de riesgo. Para efectuar el diagnóstico correcto hay que con-

siderar la evolución clínica, los síntomas y los signos, así como las pruebas bioquímicas de función hepática y serológicas de virus. Puede requerirse una biopsia hepática percutánea; la histología puede revelar la presencia de una lesión extensa de los conductos biliares en la EICH, inclusiones víricas en la enfermedad por citomegalovirus o la lesión endotelial característica en la EVO. Es esencial diagnosticar la causa de modo exacto, ya que el tratamiento de la EICH difiere de modo acusado del de otras afecciones (p. ej., el tratamiento de la EICH implica iniciar una inmunosupresión) y puede empeorar una hepatitis secundaria a infecciones.

La **EICH del hígado** puede ser aguda o crónica, pero a menudo se produce con la presencia de EICH en otros órganos diana como la piel y el intestino (cap. 163). La EICH hepática está causada por una reacción inmunológica contra el epitelio de los conductos biliares, lo que ocasiona colangitis no supurativa. Las características histológicas de la EICH son la pérdida de conductos biliares intralobulillares, lesión endotelial de las vénulas hepáticas y portales, y necrosis hepatocelular.

El comienzo suele producirse en el momento del prendimiento del donante (días 14-21 después del TCP). En la EICH aguda los niveles séricos de aminotransferasas pueden elevarse de modo acusado en ausencia de un aumento de los niveles de bilirrubina, FA y GGT, lo que simula una hepatitis vírica. La EICH aguda puede presentarse de forma precoz (días 14-21) y tardía (>70 días) tras el TCP alogénico. En la EICH hepática crónica los niveles séricos de aminotransferasas no se hallan tan acusadamente elevados y la colestasis es más prominente, con elevaciones marcadas de los niveles séricos de bilirrubina conjugada, GGT y FA. Otros signos y síntomas pueden ser hipersensibilidad dolorosa hepática, coluria, heces acíticas, prurito y anorexia.

La **EVO hepática** suele comenzar 1-3 semanas después del TCP. La incidencia es del 5-39% en pacientes pediátricos, con una mortalidad del 0-47%. Los factores de riesgo son los traumatismos, pautas de acondicionamiento con dosis elevadas, coagulopatías, anemia drepanocítica, leucemia, policitemia vera, talasemia mayor, abscesos hepáticos, radiación, EICH, sobrecarga de hierro, hepatopatía preexistente y una edad más joven. La EVO está causada por obliteración fibrosa de las vénulas hepáticas terminales y de las venas lobulillares pequeñas, con lesión resultante de los hepatocitos y sinusoides circundantes. No se asocia con formación de trombos, a diferencia del síndrome de Budd-Chiari, que implica la oclusión de las venas hepáticas de mayor tamaño o de la vena cava inferior por una membrana, masa o trombo.

Los cambios anatopatológicos en pacientes con EVO se muestran mejor con tinciones especiales (tricrómico) que resaltan las venas centrales. Las lesiones pueden ser parcheadas. Más adelante en el curso de la enfermedad, las vénulas hepáticas pueden estar completamente obliteradas.

Los síntomas suelen consistir en ictericia, hepatomegalia dolorosa, rápida ganancia de peso y ascitis, aunque la ictericia puede estar ausente en cerca del 33% de los pacientes pediátricos con EVO. La EVO se resuelve en la mayoría de los pacientes, pero puede causar insuficiencia multiorgánica, encefalopatía hepática e insuficiencia hepática fulminante. Las formas menos graves pueden caracterizarse por ictericia y ascitis con una lenta resolución; en los casos muy leves los cambios histológicos pueden ser la única manifestación. El diagnóstico se basa en la exclusión de otras enfermedades, como EICH, miocardiopatía congestiva, pericarditis constrictiva y síndrome de Budd-Chiari.

El tratamiento de la EVO con defibrotida, un agente con propiedades antitrombóticas y trombolíticas, en dosis de 20-40 mg/kg/día, ha sido eficaz en ensayos multicéntricos en pacientes adultos y pediátricos. Las tasas de respuesta completa varían entre un 36% y un 76%, y la tasa de supervivencia >100 días tras el TCP es del 32-79%, observándose resultados mejores en los pacientes pediátricos. La toxicidad observada es escasa; sin embargo, los pacientes pediátricos poseen un riesgo más elevado de hemorragia con el tratamiento en comparación con los adultos. El ácido ursodesoxicólico oral puede disminuir la incidencia de hepatopatía grave en pacientes sometidos a TCP y se ha demostrado que reduce la incidencia de EVO y de mortalidad relacionada con el trasplante en adultos. El tratamiento de soporte consiste en hidratación por vía intravenosa y perfusión renal.

HEMOGLOBINOPATÍAS

Los pacientes con anemia drepanocítica (cap. 489.1) o talasemia (cap. 489.10) pueden presentar disfunción hepática debido a asociación con hepatitis vírica crónica o aguda, hemosiderosis por tratamiento frecuente con transfusiones, crisis hepáticas por colestasis intrahepática grave, secuestro o necrosis isquémica. La colelitiasis y la hemosiderosis son frecuentes y tratables. Las transfusiones de gran volumen se asocian con mayor contenido hepático de hierro y fibrosis. El tratamiento quelante de la sobrecarga de hierro suele ser

segura y eficaz, pero debe manejarse de forma adecuada y monitorizarse con pruebas de imagen y con la concentración sérica de ferritina.

La **crisis drepanocítica hepática** o «hepatopatía falciforme» se da en alrededor del 10% de los pacientes con drepanocitosis. Se presenta con intenso dolor espontáneo y a la palpación en el hipocondrio derecho, fiebre, leucocitosis e ictericia. El nivel de bilirrubina puede estar muy elevado, mientras que los niveles séricos de FA pueden aumentar solo de forma moderada. Puede ser difícil distinguirla de la hepatopatía drepanocítica debida a hepatitis vírica o de la colecistitis/coleodocolitis aguda; por tanto, hay que excluir estas afecciones. Por lo general, la crisis drepanocítica hepática es autolimitada y los síntomas se resuelven en 1-3 semanas. La **colestasis drepanocítica intrahepática** se presenta con hepatomegalia, dolor abdominal, hiperbilirrubinemia y coagulopatía, y puede progresar a insuficiencia hepática aguda, dejando al trasplante hepático como única opción terapéutica. El trasplante conlleva un riesgo elevado de pérdida del injerto debido a complicaciones vasculares.

A veces, los niños con drepanocitosis tienen elevaciones benignas de los niveles de bilirrubina >20 mg/dl, pero no acompañados de dolor intenso ni fiebre. No hay alteración del hematocrito ni del recuento de reticulocitos, ni asociación con crisis hemolíticas.

TRASTORNOS HISTIOCÍTICOS

La histiocitosis de células de Langerhans (v. cap. 534.1) es la histiocitosis más frecuente y afecta típicamente a los huesos y a la piel. Sin embargo, puede provocar infiltración de órganos de alto riesgo, como el hígado, causando inflamación periportal y colangitis esclerosante. La afectación hepática a menudo se acompaña de un peor pronóstico. La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) (v. cap. 534.2) es una patología inflamatoria multiorgánica, grave y potencialmente mortal, asociada con activación de macrófagos, que simula un cuadro de sepsis. La manifestación hepática de la LHH suele ser la insuficiencia hepática aguda con infiltrados inflamatorios portales y hemofagocitosis en la biopsia hepática.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

387.1 Enfermedad del hígado graso no alcohólico

Bernadette E. Vitola y William F. Balistreri

La **enfermedad del hígado graso no alcohólico** (EHGNA) es un espectro de hepatopatías fuertemente asociadas con la obesidad y es la hepatopatía crónica más frecuente en los niños. La EHGNA puede variar de hígado graso solo a una tríada de infiltración grasa, inflamación y fibrosis, denominada **esteatohepatitis no alcohólica** (EHNA), que se asemeja a la hepatopatía alcohólica, pero que se produce con poca o nula exposición al etanol. En los niños, a diferencia de los adultos, la EHNA posee dos tipos anatómopatológicos diferentes. Los hallazgos de la **EHNA de tipo 1** son similares a los observados en adultos, caracterizados por esteatosis y degeneración baloniforme de los hepatocitos y/o fibrosis periportal. La **EHNA de tipo 2** se caracteriza por esteatosis e inflamación portal.

Muchos pacientes con EHGNA están asintomáticos. La histología hepática obtenida de los datos de autopsia sugiere que el 10% de los niños y el 38% de los niños obesos de 2-19 años tienen EHGNA. El riesgo es menor en niños afroamericanos. La elevación del nivel sérico de las aminotransferasas no constituye un marcador sensible ni específico de la EHGNA. En el 21-23% de los pacientes pediátricos con EHGNA la concentración sérica de ALT es normal. Aunque la ecografía detecta la EHGNA, ninguna modalidad de imagen actual distingue entre la esteatosis simple y la EHNA. Puede requerirse una biopsia hepática para establecer el diagnóstico. No se dispone de biomarcadores fiables que sirvan de alternativa a la biopsia hepática.

Se cree que la prevalencia estimada de enfermedad del hígado graso en adultos es de hasta el 15-20% de EHGNA globalmente y del 2-4% de EHNA. Los factores de riesgo en las cohortes pediátricas son la obesidad, ser varón, etnia blanca o sudamericana, hipertrigliceridemia y resistencia a insulina. La esteatosis hepática sola puede ser benigna, pero hasta una cuarta parte de los pacientes con EHNA pueden desarrollar fibrosis progresiva con cirrosis resultante. El pronóstico a largo plazo de la EHNA que se ha desarrollado en la infancia es desconocido.

En los niños diagnosticados de EHGNA se deben descartar trastornos comórbidos, como diabetes, hipertensión, dislipidemia y apnea obstructiva del sueño. En los niños obesos y con sobrepeso que tengan otros facto-

res de riesgo y que sean mayores de 3 años se debe descartar la EHGNA determinando los niveles de aminotransferasa y obteniendo una ecografía hepática, aunque ninguna de estas pruebas sea muy sensible o específica. La RM se utiliza en ensayos clínicos, pero se necesitan más estudios antes de su empleo rutinario en la asistencia de los pacientes. La **deficiencia de lipasa ácida lisosómica (D-LAL)** es un trastorno autosómico recesivo debido a mutaciones del gen *LIPA* que puede causar un síndrome de tipo esteatosis hepática. A diferencia de los pacientes con EHGNA, los que tienen D-LAL suelen presentar una esteatosis microvesicular o mixta micro- y macrovesicular, pero no cambios macrovesiculares.

Se han realizado pocos ensayos terapéuticos en niños y adolescentes con EHGNA/EHNA demostrada mediante biopsia. Aunque no existe un tratamiento definitivo para la EHGNA, una pérdida de peso gradual es eficaz para lograr normalizar la concentración sérica de ALT y mejorar la EHGNA. Puede ser útil consumir alimentos con un índice glucémico bajo y sustituir los ácidos grasos poliinsaturados por grasas saturadas. Las vitaminas E y C no proporcionan beneficios adicionales a la eficacia de la modificación del estilo de vida (dieta y ejercicio) a la hora de mejorar la histología hepática y las anomalías bioquímicas en la EHGNA pediátrica. Sin embargo, se ha demostrado que la vitamina E mejora la degeneración baloniforme en niños con EHNA pediátrica. La metformina ha producido resultados mixtos en el tratamiento de la EHGNA. Las tiazolidinedionas (pioglitazona, rosiglitazona) mejoran la histología hepática en adultos con EHNA, pero no se han estudiado en niños. Dado que el microbioma intestinal posee un papel potencial en la patogenia de la EHGNA, se está investigando el papel de los probióticos como coadyuvante de las modificaciones del estilo de vida. Un estudio preliminar que empleó ácido docosahexaenoico ω-3 en niños con EHGNA demostró una mejoría de la sensibilidad a la insulina, los niveles de ALT y triglicéridos, el IMC y la histología. El bitartrato de cisteamina (de liberación lenta), un precursor potencial del glutatión, un antioxidante, puede reducir los niveles de enzimas hepáticas, así como los niveles séricos de leptina y adiponectina, y también es un candidato potencial para el tratamiento de la EHGNA. El GLP-1 es un neuropéptido (incretina) que tiene un efecto antihiperglucémico. Un metaanálisis ha demostrado una disminución de la ALT y una mejora de los hallazgos en las pruebas de imagen, así como de las manifestaciones histológicas en adultos con EHGNA y diabetes tratados con agonistas de GLP-1. En adultos, un fármaco similar al factor de crecimiento fibroblástico 19 (FGF-19) ha mostrado resultados preliminares positivos. El FGF-19 regula el metabolismo de los ácidos biliares, de los carbohidratos y energético.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 388 Hepatopatías mitocondriales

Samar H. Ibrahim y William F. Balistreri

Una amplia variedad de trastornos mitocondriales se asocian con hepatopatía. Los hepatocitos tienen abundantes mitocondrias debido a que las funciones de biosíntesis y detoxificación del hígado son muy dependientes de la adenosina trifosfato. Los defectos de la función mitocondrial pueden alterar la fosforilación oxidativa, aumentar la generación en las especies reactivas del oxígeno, interferir con otras vías metabólicas y activar los mecanismos de muerte celular.

Los trastornos mitocondriales pueden dividirse en primarios, en los que el defecto mitocondrial es la causa principal del trastorno, y secundarios, en los que la función mitocondrial se ve afectada por una lesión exógena o una mutación genética que afecta a las proteínas no mitocondriales (v. cap. 105.4). Los trastornos mitocondriales primarios pueden estar causados por mutaciones que afectan al ADN mitocondrial (ADNm) o por genes nucleares que codifican proteínas o cofactores mitocondriales (v. cap. 383, tabla 383.3 y tabla 388.1). Se pueden observar patrones específicos (tabla 388.2). Entre los trastornos mitocondriales secundarios se encuentran las enfermedades con una etiología incierta, como el síndrome de Reye, trastornos causados por toxinas endógenas o exógenas, fármacos o metales

Tabla 388.1 Clasificación genotípica de las hepatopatías mitocondriales primarias y afectación orgánica

GEN	COMPLEJOS DE LA CADENA RESPIRATORIA	HISTOLOGÍA HEPÁTICA	OTROS ÓRGANOS IMPLICADOS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Delección	Múltiple (Pearson)	Esteatosis, fibrosis	Riñón, corazón, SNC, músculo	Anemia sideroblástica, trombocitopenia y neutropenia variables, diarrea persistente
MPV17	I, III, IV	Esteatosis	SNC, músculo, tracto gastrointestinal	Afectación multisistémica de inicio en la vida adulta: miopatía, oftalmoplejía, estreñimiento grave, parkinsonismo
DGUOK	I, III, IV	Esteatosis, fibrosis	Riñones, SNC, músculo	Nistagmo, hipotonía, síndrome de Fanconi renal, acidosis
MPV17	I, III, IV	Esteatosis, fibrosis	SNC, SNP	Hipotonía
SUCLG1	I, III, IV	Esteatosis	Riñones, SNC, músculo	Miopatía, sordera neurosensorial, insuficiencia respiratoria
POLG1	I, III, IV	Esteatosis, fibrosis	SNC, músculo	Insuficiencia hepática precedida por síntomas neurológicos, convulsiones intratables, ataxia, regresión psicomotora
C10orf2/ Twinkle	I, III, IV	Esteatosis	SNC, músculo	Ataxia espinocerebelosa de inicio infantil, pérdida de habilidades
BCS1L	III (GRACILE)		SNC + músculo + riñones	Tubulopatía renal de tipo Fanconi
SCO1	IV	Esteatosis, fibrosis	Músculo	
TRMU	I, III, IV	Esteatosis, fibrosis		Insuficiencia hepática infantil con recuperación posterior
EFG1	I, III, IV	Esteatosis	SNC	Encefalopatía grave, rápidamente progresiva
EFTu	I, III, IV	Desconocida	SNC	Acidosis láctica grave, encefalopatía rápidamente mortal

GRACILE, retraso del crecimiento, aminoaciduria, colestasis, sobrecarga de hierro, acidosis láctica y muerte precoz; SNC, sistema nervioso central; SNP, sistema nervioso periférico.

De Lee WS, Sokol RJ: Mitochondrial hepatopathies: advances in genetics, therapeutic approaches and outcomes, *J Pediatr* 163:942–948, 2013 (Table 2, p. 944).

Tabla 388.2 Fenotipos hepáticos de las citopatías mitocondriales

- Insuficiencia hepática del lactante
- Colestasis neonatal
- Síndrome de Pearson
- Enfermedad de Alpers
- Hepatopatía crónica
- Toxicidad mitocondrial inducida por fármacos

De Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editores: *Pediatric gastrointestinal and liver disease*, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier (Box 71.2, p. 876).

y otras afecciones en las que la lesión mitocondrial oxidativa puede verse implicada en la patogenia de la lesión hepática.

EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial de cualquier tipo afectan a 1 de cada 20.000 niños menores de 16 años. Se han descrito hepatopatías en el 10–20% de los pacientes con trastornos de la cadena respiratoria. Los trastornos mitocondriales primarios, incluidos los síndromes de delección del ADNmt (SDM), se producen en 1/5.000 nacidos vivos y son una causa conocida de insuficiencia hepática aguda en niños menores de 2 años.

Se han identificado más de 200 mutaciones puntuales, delecciones, inserciones y reestructuraciones patogénicas que afectan al ADNmt y al ADN nuclear que codifica proteínas mitocondriales. La genética mitocondrial es única porque las mitocondrias son capaces de replicar, transcribir y traducir su ADN independientemente. Un hepatocito normal contiene aproximadamente 1.000 copias de ADNmt. La fosforilación oxidativa (el proceso de producción de adenosina trifosfato) se produce en la cadena respiratoria localizada en la membrana mitocondrial interna y se divide en 5 complejos multienzimáticos: dinucleótido de nicotinamida adenina reducida coenzima Q reductasa (complejo I), succinato-coenzima Q reductasa (complejo II), coenzima Q-citocromo c reductasa reducida (complejo III), citocromo-c oxidasa (complejo IV) y adenosina trifosfato sintasa (complejo V). Los componentes peptídicos de la cadena respiratoria están codificados por genes nucleares y del ADNmt, por lo que las mutaciones en cualquier genoma pueden dar lugar a trastornos de la fosforilación oxidativa. A partir del pequeño ADNmt circular

bicatenario de 16,5 kilobases se sintetizan trece polipéptidos esenciales. El ADNmt también codifica los 24 ARN de transferencia necesarios para la síntesis de proteínas intramitocondriales, mientras que los genes nucleares codifican más de 70 subunidades de la cadena respiratoria y una variedad de enzimas y cofactores necesarios para el mantenimiento del ADNmt, incluyendo la ADN polimerasa γ (POLG), la timidina cinasa 2 y la desoxiguanosina cinasa.

La expresión de los trastornos mitocondriales es compleja y los estudios epidemiológicos se ven obstaculizados por dificultades técnicas de la recogida y el procesamiento de muestras tisulares requeridas para establecer un diagnóstico exacto, la variabilidad de la expresión clínica y el hecho de que la mayoría de los trastornos muestra herencia materna con penetrancia variable (v. cap. 97). Además, el ADNmt muta con una frecuencia 10 veces superior que el ADN nuclear debido a carencia de intrones, histonas protectoras y un sistema de reparación eficaz en las mitocondrias. La genética mitocondrial muestra también un efecto umbral en el que el tipo e intensidad de mutación requerida para la expresión clínica varía entre las personas y los sistemas orgánicos, lo que puede explicarse mediante el concepto de heteroplasmia, que consiste en que las células y los tejidos albergan ADNmt normal y mutado en diversas cantidades debido al reparto aleatorio durante la división celular. Las mutaciones, delecciones o duplicaciones de los genes mitocondriales o nucleares pueden causar enfermedades, mientras que las mutaciones de los genes nucleares que controlan la replicación, transcripción y traducción del ADNmt pueden causar un SDM o un trastorno de la traducción.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los defectos del sistema de fosforilación oxidativa pueden afectar a cualquier tejido en grado variable, y los órganos más vulnerables son los que más dependen de la energía. Se debe considerar el diagnóstico de un trastorno mitocondrial en un paciente de cualquier edad que presente una afectación multisistémica progresiva que no puede explicarse por un diagnóstico específico. Los síntomas gastrointestinales consisten en vómitos, diarrea, estreñimiento, retraso del crecimiento y dolor abdominal; algunos trastornos mitocondriales tienen presentaciones gastrointestinales características. El síndrome medular-pancreático de Pearson se presenta con anemia sideroblástica e insuficiencia pancreática exocrina, mientras que la encefalomielopatía neurogastrointestinal mitocondrial se presenta con seudoobstrucción intestinal crónica y caquexia. Las presentaciones hepáticas van desde colestasis crónica, hepatomegalia, cirrosis y esteatosis a insuficiencia hepática fulminante y muerte. Los pacientes con ciertas enfermedades mitocon-

driales pueden tener una concentración normal o mínimamente elevada de lactato incluso en el contexto de una crisis metabólica. La proporción molar lactato:piruvato (L:P) se ha propuesto como prueba de cribado para los trastornos mitocondriales, porque refleja el equilibrio entre el producto y el sustrato de la reacción catalizada por la lactato deshidrogenasa. Una proporción L:P ≥ 25 se ha considerado muy sugestiva de una disfunción de la cadena respiratoria; sin embargo, una elevación del lactato o de la proporción L:P también puede representar una disfunción mitocondrial secundaria a una hepatopatía grave.

HEPATOPATÍAS MITOCONDRIALES PRIMARIAS

Insuficiencia hepática neonatal

Una forma de presentación común de defectos de la cadena respiratoria es una insuficiencia hepática grave caracterizada por ictericia, hipoglucemia, coagulopatía, disfunción renal e hiperamonemia, de comienzo en las primeras semanas o meses de vida. La deficiencia de **citocromo-c oxidasa** (complejo IV) es la más frecuente en estos lactantes, aunque los complejos I y III y los SDM también están implicados (v. tablas 388.1 y 383.3). Los hallazgos bioquímicos clave consisten en la elevación importante de la concentración de lactato plasmático, la elevación de la proporción molar entre lactato y piruvato plasmático (L:P) (>25) y la elevación de la proporción entre β -hidroxibutirato y acetooacetato (>4,0). Los síntomas son inespecíficos e incluyen letargo y vómitos. La mayoría de los pacientes tiene además afectación neurológica que se manifiesta por una succión débil, apnea recidivante o epilepsia mioclónica. La biopsia hepática muestra predominantemente esteatosis microvesicular, colestasis, proliferación de conductos biliares, depleción de glucógeno y sobrecarga de hierro. Con el tratamiento estándar el pronóstico es muy malo y la mayoría de los pacientes fallece por insuficiencia hepática o infección en los primeros meses de vida.

Síndrome de Alpers (síndrome de Alpers-Huttenlocher o polidistrofia hepatopática de Alpers)

Entre los criterios diagnósticos se encuentran las convulsiones de tipo mixto resistentes al tratamiento con un componente focal; la regresión psicomotora episódica desencadenada por infecciones intercurrentes y la hepatopatía con o sin insuficiencia hepática aguda. El síndrome de Alpers se presenta desde la lactancia hasta los 8 años con crisis comiciales, hipotonía, dificultades en la alimentación, regresión psicomotora y ataxia. Los pacientes presentan hepatomegalia e ictericia y tienen una progresión más lenta a insuficiencia hepática que los que tienen deficiencia de la citocromo-c oxidasa. La elevación de los niveles de lactato y piruvato en sangre o líquido cefalorraquídeo apoyan el diagnóstico, además de los hallazgos electroencefalográficos característicos (actividad lenta de gran amplitud con polipuntas), respuestas evocadas visuales anormales asimétricas y áreas de baja densidad o atrofia en los lóbulos occipital o temporales en la tomografía computarizada cerebral. En algunos pacientes se ha observado déficit del complejo I en las mitocondrias hepáticas o musculares. La enfermedad es hereditaria con carácter autosómico recesivo y se han identificado mutaciones en la subunidad catalítica del gen nuclear del ADNmt *POLG* en múltiples familias con síndrome de Alpers, lo que ha permitido desarrollar el diagnóstico molecular de dicho síndrome. Los pacientes con mutaciones de *POLG* son propensos a sufrir disfunción hepática *inducida por valproato*.

Síndrome de depleción del ADN mitocondrial

El SDM se caracteriza por una reducción específica del tejido del número de copias del ADNmt, lo que causa deficiencias de los complejos I, III y IV. El SDM presenta heterogeneidad fenotípica y las formas de la enfermedad multisistémica y localizada incluyen las presentaciones miopática, hepatocerebral y restringida al hígado. Los lactantes con la forma hepatocerebral se presentan en el periodo neonatal. Los primeros síntomas son metabólicos y rápidamente progresan a la insuficiencia hepática con hipoglucemia y vómitos. Esta etapa es seguida por la afectación neurológica, tanto del sistema nervioso central como del periférico. Las pruebas complementarias se caracterizan por acidosis láctica, hipoglucemia y elevación importante de la α -fetoproteína en plasma. En algunos pacientes se ha observado sobrecarga de hierro con elevación de la saturación de transferrina, aumento de la concentración de ferritina y acumulación de hierro en los hepatocitos y en las células de Kupffer. La muerte suele producirse al año de edad. Se ha descrito la recuperación espontánea en un paciente con enfermedad restringida al hígado. La herencia es autosómica recesiva y se han identificado mutaciones en el gen nuclear de la desoxiguanosina cinasa (*DGUOK*) en muchos pacientes con SDM hepatocerebral. La timidina cinasa 2 se ha implicado en

la forma miopática; no se ha identificado ningún defecto genético conocido en el SDM restringido al hígado. Otros muchos genes nucleares, como *POLG*, *MPV17*, el gen de la helicasa Twinkle y *SUCLG1*, se han implicado en el SDM hepatocerebral. Las biopsias hepáticas de pacientes con SDM muestran esteatosis microvesicular, colestasis, necrosis biliar citoplásrica focal y citosiderosis en los hepatocitos y en las células sinusoidales. Los cambios ultraestructurales son característicos, con transformación oncocítica de las mitocondrias, que se caracteriza por mitocondrias con crestas escasas, matriz granulosa e inclusiones densas o vesiculares. Si el complejo II codificado por el ADN nativo es normal y las actividadades de los otros complejos se encuentran reducidas, se deben cuantificar las copias de ADNmt para descartar un SDM. El diagnóstico se establece por la demostración de un bajo cociente de ADNmt (<10%) con respecto al ADN nuclear en los tejidos afectados y/o pruebas genéticas. Es importante señalar que la secuencia del genoma mitocondrial es normal.

Neurohepatopatía de los navajos

La neurohepatopatía de los navajos (NHN) es una neuropatía sensitivomotora autosómica recesiva con hepatopatía progresiva que se encuentra solo en los indios navajos del suroeste de Estados Unidos. La incidencia es de 1/1.600 nacidos vivos. Los criterios diagnósticos consisten en neuropatía sensitiva, neuropatía motora, anestesia corneal, hepatopatía, complicaciones metabólicas o infecciosas (como retraso de crecimiento, talla baja, retraso puberal o infección sistémica) y datos de desmielinización del sistema nervioso central en las imágenes radiológicas y en las biopsias de nervios periféricos. Una mutación del gen *MPV17* está implicada en la patogenia de la NHN. Hay que destacar que este es el mismo gen implicado en la SDM (v. antes), lo que demuestra que la NHN puede ser un tipo específico de SDM presente solo en navajos. La NHN se divide en tres variaciones fenotípicas atendiendo a la edad de presentación y los hallazgos clínicos.

La primera, la **NHN clásica** se presenta en la lactancia con un deterioro neurológico intenso y progresivo, que se manifiesta clínicamente en forma de debilidad, hipotonía, pérdida de sensibilidad con mutilación en partes acras, úlceras corneales y escaso crecimiento. La hepatopatía, presente en la mayoría de los pacientes, es secundaria y variable; incluye elevaciones asintomáticas de las pruebas de función hepática, episodios parecidos al síndrome de Reye y carcinoma hepatocelular o cirrosis. Los niveles de γ -glutamil transpeptidasa tienden a estar más elevados que en otras formas de NHN. La biopsia hepática puede mostrar inflamación crónica de los tractos portales y cirrosis, pero hay menos colestasis, degeneración balonizante de los hepatocitos y transformación de células gigantes que otras formas de NHN.

La **NHN de la lactancia** se presenta entre los meses 1 y 6 de vida con ictericia y retraso del crecimiento y prograse a insuficiencia hepática y fallecimiento a los 2 años de edad. Los pacientes tienen hepatomegalia con elevaciones moderadas de la aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y γ -glutamil transpeptidasa. La biopsia hepática muestra formación seudoacinar, células gigantes multinucleadas, inflamación portal y lobulillar, colestasis canalicular y esteatosis microvesicular. Los síntomas neurológicos progresivos no suelen ser detectables al inicio, sino que se desarrollan con posterioridad.

La **NHN de la infancia** se manifiesta desde los 1-5 años con un comienzo agudo de insuficiencia hepática fulminante que causa el fallecimiento en meses. La mayoría de los pacientes tiene datos de neuropatía en la presentación. Las biopsias hepáticas son parecidas a las de la NHN de la lactancia, a excepción de que también se observa una balonización y necrosis significativas de los hepatocitos, proliferación de conductos biliares y cirrosis.

No hay un tratamiento eficaz para ninguna de las formas de NHN y los síntomas neurológicos con frecuencia impiden el trasplante hepático. La mutación idéntica *MPV17* se observa en pacientes con las formas del lactante y clásica de NHN, lo que subraya la heterogeneidad genética de este cuadro.

Síndrome de Pearson

El síndrome de la médula ósea-páncreas de Pearson comienza en el periodo neonatal con anemia macrocítica grave, trombocitopenia y neutropenia variables, y sideroblastos en anillo en la médula ósea. En los primeros años de la infancia aparece un cuadro de diarrea y malabsorción de grasa secundario a la fibrosis pancreática extensa, la atrofia acinar y la atrofia vellosa parcial del intestino delgado. La afectación hepática consiste en hepatomegalia, esteatosis y cirrosis. La insuficiencia hepática y la muerte se han descrito antes de los 4 años. Otras características del síndrome son la enfermedad tubular renal, la fotosensibilidad, la diabetes mellitus, el hidrops fetal y la aparición tardía de afectación visual, temblor, ataxia, debilidad muscular proximal, oftalmoplejia externa y retinopatía pigmentaria. La

aciduria metilglutacónica es un marcador diagnóstico útil. En la mayoría de los pacientes se han descrito delecciones extensas del ADNmt, que causan una deficiencia de los complejos I y III. Las delecciones del ADNmt pueden detectarse en los fibroblastos cultivados de los pacientes, así como en los linfocitos de sangre periférica.

Síndrome de la atrofia vellosa

Los niños con esta enfermedad presentan un cuadro de anorexia grave, vómitos, diarrea crónica y atrofia vellosa en el primer año de vida. La afectación hepática cursa con elevación leve de los niveles de aminotransferasas, hepatomegalia y esteatosis. La acidosis láctica empeora con las infusions intravenosas de dextrosa o la nutrición enteral. La diarrea mejora a los 5 años en asociación con la normalización de las biopsias intestinales. Posteriormente los pacientes sufren retinosis pigmentaria, ataxia cerebelosa, sordera neurosensorial y debilidad muscular proximal, falleciendo al final de la primera década de la vida. La enfermedad se atribuye a defectos en la reorganización del ADNmt. En el músculo de los pacientes afectados se observó déficit del complejo III.

Síndrome GRACILE

El acrónimo GRACILE resume las características clínicas más importantes, que consisten en restricción del crecimiento fetal (peso al nacer menor de 4 DE), aminoaciduria (causada por una tubulopatía de tipo Fanconi), colestasis (con esteatosis y cirrosis), sobrecarga de hierro, acidosis láctica grave y muerte precoz. El síndrome se asocia con mutaciones del factor de ensamblaje BCS1L del complejo III. En el estudio anatomiopatológico del hígado se observa esteatosis microvesicular y colestasis con acumulación importante de hierro en los hepatocitos y las células de Kupffer. El contenido hepático de hierro disminuye levemente con la edad, a la vez que aumenta la fibrosis y la cirrosis. Se observan anomalías de la concentración de aminotransferasas y de la coagulación, pero la causa de la muerte se relaciona más con la depleción de energía que con la insuficiencia hepática. Alrededor de la mitad de estos pacientes fallecen en las primeras 2 semanas de vida.

Mutaciones de los genes de los factores de elongación y de traducción nucleares

Las mutaciones de los genes de los factores de traducción nuclear (*TRMU*) de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria se han identificado como la etiología de un cuadro de insuficiencia hepática aguda que se manifiesta en los 6 primeros meses de vida. El déficit de la cadena respiratoria es similar al observado en el SDM, en el que la actividad del complejo II codificado por el ADN nativo era normal y existía déficit de los complejos I, III y IV. La mutación del factor de elongación EFG1 (gen *GFM1*) se asocia con un cuadro de restricción del crecimiento fetal, acidosis láctica y disfunción hepática que progresó a insuficiencia hepática y muerte. La mutación en el factor de elongación EFTu se manifiesta con acidosis láctica grave y encefalopatía letal con afectación hepática leve.

Hepatopatías mitocondriales secundarias

Las hepatopatías mitocondriales secundarias están causadas por la exposición a un metal, fármaco, toxina o metabolito endógeno hepatotóxico. En el pasado, la hepatopatía mitocondrial secundaria más común era el **síndrome de Reye**, cuya prevalencia alcanzó un máximo en la década de 1970 y que tenía una tasa de mortalidad superior al 40%. Aunque la mortalidad no ha cambiado, la prevalencia ha disminuido desde más de 500 casos en 1980 a unos 35 casos anuales desde entonces. La disminución de la incidencia notificada del síndrome de Reye puede estar relacionada en parte con la mayor precisión de los diagnósticos modernos de las enfermedades infecciosas, metabólicas o tóxicas, lo que reduce el porcentaje de casos idiopáticos o verdaderos del síndrome. El síndrome de Reye está precipitado en una persona genéticamente susceptible por la interacción de una infección vírica (gripe, varicela) y el empleo de salicilato y/o antieméticos. Clínicamente se caracteriza por una enfermedad vírica precedente que parece estar en resolución y el comienzo agudo de vómitos y encefalopatía (v. tabla 388.3). Los síntomas neurológicos pueden progresar rápidamente a crisis comiciales, coma y muerte. La disfunción hepática se halla invariablemente presente cuando se desarrollan los vómitos, con coagulopatía y aumento de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y amonio. Hay que destacar que los pacientes permanecen anictéricos y los niveles séricos de bilirrubina son normales. Las biopsias hepáticas muestran esteatosis microvesicular sin datos de inflamación o necrosis hepática. La muerte suele ser secundaria al aumento de la presión intracranal y herniación cerebral. Los pacientes que sobreviven tienen una recuperación plena de la función hepática, pero deben ser sometidos a un

Tabla 388.3 Estadificación clínica del síndrome de Reye y de las enfermedades parecidas al síndrome de Reye

Síntomas en el momento del ingreso:

- I. Por lo general tranquilo, **letárgico** y somnoliento, vómitos, pruebas de laboratorio indicativas de disfunción hepática
- II. Letargo profundo, **confusión**, delirio, agresividad, hiperventilación, hiperreflexia
- III. Embotado, **coma ligero** ± crisis comiciales, rigidez de **descorticación**, reacción pupilar intacta a la luz
- IV. Crisis comiciales, coma que avanza a estado profundo, **rigidez de descerebración**, pérdida de los reflejos oculocefálicos, pupilas fijas
- V. Coma, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, parada respiratoria, pupilas dilatadas fijas, **flacidez/descerebración** (intermitente); electroencefalograma isoelectrónico

Tabla 388.4 Enfermedades que presentan un cuadro clínico o patológico similar al del síndrome de Reye

- Enfermedad metabólica
 - Aciduria orgánica
 - Trastornos de la fosforilación oxidativa
 - Defectos del ciclo de la urea (carbamolfosfato sintetasa, ornitina transcarbamilasa)
 - Defectos del metabolismo de la oxidación de ácidos grasos
 - Deficiencias de acil-coenzima A deshidrogenasa
 - Deficiencia de carnitina sistémica
 - Deficiencia hepática de carnitina palmitoiltransferasa
 - Deficiencia de 3-OH, 3-metilglutaril-coenzima A liasa
 - Fructosemia
- Infecciones o intoxicaciones del sistema nervioso central (meningitis), encefalitis, encefalopatía tóxica
- Shock hemorrágico con encefalopatía
- Ingestión de fármacos o toxinas (salicilato, valproato)

cribado exhaustivo en busca de oxidación de ácidos grasos y defectos del transporte de ácidos grasos (tabla 388.4).

Las anomalías adquiridas de la función mitocondrial pueden estar causadas por varios fármacos y toxinas, como ácido valproico, cianuro, amiadarona, cloranfenicol, hierro, la toxina emética de *Bacillus cereus* y análogos de nucleósidos. El ácido valproico es un ácido graso ramificado que puede ser metabolizado a la toxina mitocondrial ácido 4-envalproico. Los niños con defectos subyacentes de la cadena respiratoria parecen más sensibles a los efectos tóxicos de este fármaco y se ha descrito que precipita insuficiencia hepática en pacientes con **síndrome de Alpers** y **deficiencia de citocromo-c oxidasa**. Los análogos de nucleósidos inhiben directamente los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial. Los inhibidores de la transcriptasa inversa zidovudina, didanosina, estavudina y zalcitabina utilizados para tratar a los pacientes infectados por VIH inhiben la POLG de las mitocondrias y pueden bloquear la elongación del ADNmt, lo que ocasiona depleción de este. Otras afecciones que pueden causar estrés oxidativo mitocondrial son la colestasis, esteatohepatitis no alcohólica, deficiencia de α_1 -antitripsina y enfermedad de Wilson.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Las pruebas de cribado engloban análisis bioquímicos habituales (perfil metabólico exhaustivo, INR, α -fetoproteína, CPK, fósforo, hemograma completo, amoníaco, lactato, piruvato, cuerpos cetónicos séricos (tanto 3-hidroxibutirato cuantitativo como acetoacetato cuantitativo), ácidos grasos libres totales, perfil de acilcarnitina sérica, carnitinas séricas libre y total, ácidos orgánicos urinarios y aminoácidos séricos) (tabla 388.5). Estos resultados guiarán las pruebas posteriores de confirmación para establecer un diagnóstico molecular. La genotipificación, incluido el cribado monogénico o de panel para las enfermedades mitocondriales frecuentes, se utiliza en la práctica clínica. La secuenciación del exoma o del genoma completo también es útil y está sustituyendo al análisis monogénico o de panel génico. Sin embargo, la identificación de múltiples variantes génicas de significado

Tabla 388.5

Investigaciones escalonadas ante la sospecha de hepatopatías mitocondriales

ESCALÓN 1

Concentración plasmática pre-/posprandial de lactato, glucosa, ácidos grasos libres y 3-OH
Concentración plasmática de carnitina, acilcarnitinas
Concentración plasmática de aminoácidos, creatina cinasa, timidina
Concentración urinaria de ácidos orgánicos y aminoácidos, reabsorción tubular de fosfato, proporción albúmina/creatinina, lactato/proteínas en LCR (si es posible)
Electrocardiografía y ecocardiografía
Electroencefalografía y potenciales evocados visuales
Mutaciones frecuentes de *POLG*, *DGUOK*, *MPV17* y *TRMU*

ESCALÓN 2

Análisis tisular

Biopsia hepática: (si es posible). Tejido para microscopía óptica, microscopía electrónica y tinción con rojo aceite O

Tejido congelado para análisis de la actividad de las enzimas de la cadena respiratoria y número de copias del ADNmt

Biopsia muscular: tejido para microscopía óptica, microscopía electrónica, tinción con rojo aceite O e histoquímica para complejos de la cadena respiratoria

Tejido congelado para análisis de la actividad de las enzimas de la cadena respiratoria y número de copias del ADNmt

Biopsia cutánea: preparación para cultivo de fibroblastos

ESCALÓN 3

RM/ERM craneal

ESCALÓN 4

Cribado molecular ampliado. Se guiará por el fenotipo clínico, los resultados del análisis tisular y los medios de cada centro
Los genes sugeridos en la actualidad son *SUCLG1*, *BCS1L*, *SOC1*, *TFSM*, *TWINKLE*, *ACAD9*, *EARS2*, *GFM1*, *RRM2B*, *TK2* y *SUCLA2*

De Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors: *Pediatric gastrointestinal and liver disease*, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier (Box 71-3, p. 876).

incerto requerirá una confirmación clínica y bioquímica detallada para su interpretación. Puede que se requiera tejido (biopsia hepática, fibroblastos cutáneos y biopsia muscular) para realizar un diagnóstico bioquímico específico.

TRATAMIENTO DE LAS HEPATOPATÍAS MITOCONDRIALES

No hay un tratamiento eficaz para la mayoría de los pacientes con hepatopatías mitocondriales; la afectación neurológica impide con frecuencia el trasplante hepático ortotópico. Los pacientes con trastornos mitocondriales presentan un riesgo de empeoramiento relacionado con el trasplante de su enfermedad metabólica subyacente, sobre todo los que tienen una enfermedad relacionada con *POLG*. Se han propuesto varias combinaciones terapéuticas de fármacos, como antioxidantes, vitaminas, cofactores y aceptores de electrones, pero no se han completado estudios controlados aleatorizados para evaluarlas. Las estrategias terapéuticas son de soporte y consisten en la infusión de bicarbonato sódico para la acidosis metabólica aguda, transfusiones para la anemia y la trombocitopenia, así como enzimas pancreáticas exógenas para la insuficiencia pancreática. Se deben interrumpir o evitar los fármacos que pueden agravar la hepatopatía, como el valproato sódico, la tetraciclina y los antibióticos macrólidos, la azatioprina, el cloranfenicol, las quinolonas y el linezolid. Se debería evitar el Ringer lactato, porque los pacientes con disfunción hepática pueden no ser capaces de metabolizar el lactato. El propofol debería evitarse durante la anestesia debido a la posible interferencia con la función mitocondrial. En pacientes con acidosis láctica, la concentración de lactato debería monitorizarse durante los procedimientos. Es importante mantener el anabolismo realizando una ingesta equilibrada de lípidos y carbohidratos a la vez que se evitan ingestas desequilibradas (p. ej., solo glucosa a un ritmo intravenoso alto) o el ayuno durante más de 12 horas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 389

Hepatitis autoinmune

Benjamin L. Shneider y Frederick J. Suchy

HEPATITIS AUTOINMUNE

Hepatopatía crónica

La hepatitis autoinmune (HAI) es un proceso inflamatorio crónico del hígado que se manifiesta por elevación de la concentración sérica de transaminasas, de autoanticuerpos séricos hepáticos y/o hipergammaglobulinemia. El perfil serológico de autoanticuerpos define dos tipos principales de hepatitis autoinmune: HAI tipo 1, con positividad para anticuerpos antinucleares (ANA) y/o anticuerpos anti-músculo liso (SMA), y HAI tipo 2, con positividad para anticuerpos antimicrosómicos de hígado-riñón tipo 1 (anti-LKM-1). El proceso inflamatorio puede dirigirse tanto a los hepatocitos como, en menor medida, al epitelio de los conductos biliares. La cronicidad se basa en la duración de la hepatopatía (por lo general >3-6 meses) o en la evidencia de descompensación hepática crónica (hipoalbuminemia, trombocitopenia) o en los signos físicos de hepatopatía crónica (dedos en palillo de tambor, telangiectasias en araña, esplenomegalia, ascitis). La gravedad es variable; los niños afectados pueden tener solo signos bioquímicos de disfunción hepática, lesiones propias de hepatopatía crónica o presentar insuficiencia hepática.

La **hepatitis crónica** también puede causarla una infección vírica persistente (v. cap. 385), fármacos (v. cap. 390), enfermedades metabólicas (v. cap. 384), hepatopatía grasa o trastornos desconocidos, que pueden tener características de autoinmunidad (tabla 389.1). Más del 90% de las infecciones por hepatitis B en el primer año se vuelven crónicas, mientras que en niños mayores de esa edad y en adultos dicho porcentaje es de un 5-10%. Se produce hepatitis crónica en más del 50% de las infecciones agudas por virus de la hepatitis C. La transmisión se puede producir durante el periodo neonatal a partir de una madre infectada o en adolescentes por el consumo de drogas parenterales. La hepatitis A no causa hepatopatía crónica. La hepatitis E puede causar cuadros crónicos en pacientes inmunodeprimidos. Los **medicamentos** de uso habitual en niños que pueden causar hepatopatía crónica, que puede simular una hepatitis autoinmune, son la isoniazida, la metildopa, la pemolina, la nitrofurantoina, el dantroleno, la minociclina y las sulfonamidas. Las **enfermedades metabólicas** que pueden producir hepatitis crónica son la deficiencia de α_1 -antitripsina, los errores congénitos de la biosíntesis de los ácidos biliares y la enfermedad de Wilson. La **esteatohepatitis no alcohólica**, por lo general asociada con obesidad y resistencia a insulina, es otra causa frecuente de hepatitis crónica. Puede progresar a cirrosis, pero responde a la pérdida de peso. En muchos casos la causa de hepatitis crónica se desconoce; en algunas ocasiones hay que pensar en un mecanismo autoinmunitario, dados los hallazgos de anticuerpos antinucleares y anti-SMA y la afectación multisistémica (artropatía, tiroiditis, exantema, anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva).

La **hepatitis autoinmune** es una constelación clínica sugestiva de proceso inmunitario que responde al tratamiento inmunosupresor (tabla 389.2). Suele ser un trastorno primario y específico del hepatocito, mientras que en la colangiopatía y la colangitis esclerosante autoinmunes se lesionan predominantemente a los conductos biliares intra- y extrahepáticos. En los niños puede ser más común la superposición del proceso que afecta tanto a la lesión directa del hepatocito como del conducto biliar. La hepatitis de novo se observa en un subgrupo de receptores de trasplante hepático cuya enfermedad inicial no era autoinmune.

ETIOLOGÍA

Linfocitos T

Gen regulador autoinmunitario

La hepatitis autoinmune se produce en un paciente con predisposición genética después de que un desencadenante desconocido provoque una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T que se dirigen contra autoantígenos hepáticos. Un infiltrado denso de células mononucleares portales invade el parénquima circundante y consta de linfocitos T y B, macrófagos y células plasmáticas. Los mecanismos inmunopatógenos que subyacen a la hepatitis autoinmune no se han definido. Los factores desencadenantes pueden consistir en mimetismo molecular, infecciones, fármacos y el entorno (toxinas) en un huésped susceptible. Varias moléculas de tipo antígeno leucocitario humano de clase II, en especial las isoformas DR3, DR4 y DR7. Los péptidos autoantígenicos son procesados por poblaciones de células presentadoras

de antígenos y son presentados a linfocitos T efectores CD4 y CD8. Los linfocitos T CD4⁺ que reconocen un péptido hepático autoantígenico orquestan la lesión del hígado. La lesión mediada por células debida a las citocinas liberadas por los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ y/o la citotoxicidad mediada por anticuerpos también pueden intervenir. También existen pruebas de que los linfocitos T reguladores de los pacientes con hepatitis autoinmune presentan alterada su capacidad para controlar la proliferación de células efectoras CD4 y CD8. El citocromo P450 2D6 es el principal autoantígeno en la hepatitis autoinmune de tipo 2.

Los hepatocitos recubiertos de anticuerpos pueden sufrir lisis por el complemento o por linfocitos citolíticos naturales que constan de Fc. Las

mutaciones heterocigóticas del **gen regulador autoinmunitario (AIRE)**, que codifica un factor de transcripción que controla la selección negativa de los timocitos autorreactivos, pueden observarse en algunos niños con hepatitis autoinmune de los tipos 1 y 2. Las mutaciones del gen AIRE también causan **poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica** (denominada también síndrome de poliendocrinopatía autoinmune) en la que la hepatitis autoinmune se produce en alrededor del 20% de los pacientes.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las características histológicas comunes a los casos sin tratar consisten en infiltrados inflamatorios de linfocitos y células plasmáticas que expanden las zonas portales y a menudo penetran en el lobulillo (hepatitis de interfase), necrosis parcheada de los hepatocitos de moderada a grave, que se extiende fuera de la lámina limitante, varios grados de necrosis, fibrosis y zonas de colapso del parénquima que engloban triadas portales adyacentes o situadas entre una triada portal y una vena central (necrosis en puente), y grados variables de lesión del epitelio del conducto biliar. La distorsión de la arquitectura hepática puede ser grave; puede haber cirrosis en niños en el momento del diagnóstico. Las características histológicas en la insuficiencia hepática aguda pueden verse oscurecidas por la necrosis masiva y el colapso multilobular. Otras características histológicas pueden sugerir un diagnóstico alternativo: en la deficiencia de α_1 -antitripsina se observan unos gránulos típicos positivos al ácido periódico de Schiff, resistentes a la diastasa, mientras que en la esteatohepatitis no alcohólica y a menudo en la enfermedad de Wilson se observa esteatosis macro y microvesicular. La lesión de los conductos biliares puede sugerir una colangiopatía autoinmune o un síndrome de solapamiento. El análisis ultraestructural puede orientar hacia los distintos tipos de trastornos por depósito.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas y la evolución de la hepatitis autoinmune son muy variables. Los signos y síntomas en el momento de presentación abarcan un amplio espectro de enfermedades, incluido un gran número de pacientes asintomáticos y algunos con comienzo agudo, incluso fulminante. En el 25-30% de los enfermos con hepatitis autoinmune, sobre todo niños, la enfermedad puede parecerse a la hepatitis vírica aguda. En la mayoría de los casos comienza de forma insidiosa y los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar fatiga, malestar, cambios conductuales, anorexia y amenorrea, a veces durante muchos meses antes de que se observe ictericia o signos de

Tabla 389.1 Trastornos causantes de hepatitis crónica

- Hepatitis vírica crónica
 - Hepatitis B
 - Hepatitis C
 - Hepatitis D
- Hepatitis autoinmune
 - Anticuerpos antiactina positiva
 - Anticuerpos antimicrosómicos de hígado-riñón positiva
 - Anticuerpos antiantígeno hepático soluble positiva
 - Otras (incluye anticuerpos contra lipoproteínas o asialoglucoproteínas específicas del hígado)
 - Síndrome de solapamiento con la colangitis esclerosante y autoanticuerpos
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Enfermedad celiaca
- Hepatitis inducida por fármacos
- Trastornos metabólicos asociados con hepatopatía crónica
 - Enfermedad de Wilson
 - Esteatohepatitis no alcohólica
 - Deficiencia de α_1 -antitripsina
 - Tirosinemia
 - Enfermedad de Niemann-Pick tipo 2
 - Glucogenosis tipo IV
 - Fibrosis quística
 - Galactosemia
 - Anomalías de la biosíntesis de ácidos biliares

Tabla 389.2 Clasificación de las hepatitis autoinmunes

VARIABLE	HEPATITIS AUTOINMUNE DE TIPO 1	HEPATITIS AUTOINMUNE DE TIPO 2
Autoanticuerpos característicos	Anticuerpo antinuclear* Anticuerpo frente al músculo liso* Anticuerpo antiactina [†] Autoanticuerpos frente a antígeno hepático soluble y antígeno hepatopancreático [†] Anticuerpo citoplásмico perinuclear antineutrofilico atípico	Anticuerpo antimicrosómico de hígado-riñón de tipo 1* Anticuerpo frente al citosol hepático de tipo 1* Anticuerpo antimicrosómico hígado-riñón de tipo 3
Variación geográfica	Mundial	Mundial; rara en Norteamérica
Edad en la presentación	Cualquier edad	Predominantemente en la infancia y vida adulta
Sexo	Mujeres ~75% de los casos	Mujeres ~95% de los casos
Asociación con otras enfermedades autoinmunes	Común	Común [§]
Intensidad clínica	Gama amplia, variable	Generalmente grave
Características histopatológicas en la presentación	Gama amplia, de enfermedad leve a cirrosis	Generalmente avanzada
Fracaso del tratamiento	Infrecuente	Frecuente
Recidiva después de la retirada del fármaco	Variable	Común
Necesidad de mantenimiento a largo plazo	Variable	~100%

*El método convencional de detección es la inmunofluorescencia.

[†]Las pruebas para este anticuerpo rara vez se hallan disponibles en los laboratorios comerciales.

[‡]Este anticuerpo se detecta por análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas.

[§]La poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica se ve solo en pacientes con la enfermedad de tipo 2.

Modificada de Krawitt EL: Autoimmune hepatitis, *N Engl J Med* 354:54-66, 2006.

hepatopatía crónica. Las manifestaciones extrahepáticas pueden ser artritis, vasculitis, nefritis, tiroiditis, anemia con prueba de Coombs positiva y erupción cutánea. Las características clínicas iniciales en algunos pacientes pueden indicar cirrosis (ascitis, hiperesplenismo, varices esofágicas hemorrágicas o encefalopatía hepática).

Los casos graves pueden cursar con ictericia entre leve y moderada. Pueden observarse telangiectasias en araña y eritema palmar. La palpación del hígado puede producir dolor y se detecta una ligera hepatomegalia, que tal vez no se aprecie en pacientes con cirrosis. El bazo suele estar aumentado de tamaño. En los casos avanzados puede existir edema y ascitis.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los hallazgos se asocian con la gravedad del cuadro inicial. En muchos casos asintomáticos la aminotransferasa sérica oscila entre 100 y 300 UI/l, mientras que en pacientes jóvenes sintomáticos pueden alcanzarse niveles superiores a 1.000 UI/l. La concentración sérica de bilirrubina puede ser normal en los casos leves pero suele ser de 2-10 mg/dl en los casos más graves. Las actividades de la fosfatasa alcalina y de la γ -glutamil transpeptidasa son normales o un poco elevadas, pero pueden estar más elevadas en la colangitis autoinmune o en los cuadros que se solapan con la colangitis esclerosante. Los niveles séricos de γ -globulina pueden mostrar elevaciones policlonales marcadas. Es frecuente la hipoalbuminemia. Hay prolongación del tiempo de protrombina, la mayoría de las veces por deficiencia de vitamina K, aunque también a consecuencia de afectación de la función hepatocelular. Existe anemia normocrómica normocítica, leucopenia y trombocitopenia, que se agravan cuando se desarrolla hipertensión portal e hiperesplenismo.

La mayoría de los pacientes con hepatitis autoinmune presenta hiper gammaglobulinemia. Los niveles plasmáticos de inmunoglobulina G suelen superar los 16 g/l. Los patrones característicos de **autoanticuerpos** séricos definen varios subgrupos de hepatitis autoinmune (v. tabla 389.2). El más frecuente (tipo 1) se asocia con la formación de anticuerpos no específicos de órgano, como los antiactina (músculo liso) y ANA. Alrededor del 50% de estos pacientes tiene entre 10 y 20 años. En otra forma (tipo 2) que suele afectar a niños de 2-14 años se detectan títulos elevados de anticuerpos microsómicos hígado-riñón. Un subgrupo formado fundamentalmente por mujeres jóvenes puede presentar autoanticuerpos frente a un antígeno hepático soluble, pero no frente a proteínas nucleares o microsómicas. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos se pueden ver con especial frecuencia en la colangiopatía autoinmune. Los autoanticuerpos son raros en niños sanos, de forma que títulos de tan solo 1:40 deben considerarse significativos. Hasta un 20% de los pacientes con hepatitis autoinmune aparente pueden no tener autoanticuerpos en el momento de la presentación, pero tienen características histológicas y una evolución clínica compatibles con el trastorno. Otros autoanticuerpos menos frecuentes son el factor reumatoide, los anticuerpos anticélulas parietales, los anticuerpos antitiroideos y los anticuerpos anti-citosol hepático tipo 1 (anti-LC-1). Puede existir anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva.

DIAGNÓSTICO

No existen pruebas específicas para la hepatitis autoinmune; es un diagnóstico clínico basado en ciertos criterios diagnósticos. Se han desarrollado criterios diagnósticos para adultos con sistemas de puntuación, que se han modificado ligeramente para su uso en niños, aunque estos sistemas se crearon como herramientas de investigación y no de diagnóstico. Algunos factores diagnósticos positivos importantes son el sexo femenino, el aumento primario de las transaminasas, pero no de la fosfatasa alcalina (ni de la GGT), los niveles elevados de γ -globulina, la presencia de autoanticuerpos (con más frecuencia antinucleares, antimúsculo liso o antimicrosómicos hígado-riñón) y hallazgos histológicos típicos (fig. 389.1). Entre los factores negativos se incluyen la ausencia de marcadores víricos (hepatitis B, C y D) de infección, de antecedentes de consumo de medicamentos o de exposición a hemoderivados y el consumo de alcohol insignificante.

Hay que excluir las enfermedades comunes que pueden producir hepatitis crónica (v. tabla 389.1). El diagnóstico diferencial comprende la deficiencia de α_1 -antitripsina (v. cap. 384), así como la enfermedad de Wilson (v. cap. 384.5). La primera se descarta mediante fenotipificación de α_1 -antitripsina y la segunda midiendo la ceruloplasmina plasmática, la excreción urinaria de cobre en 24 horas y/o el nivel hepático de cobre. Puede producirse hepatitis crónica activa en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria, pero la disfunción hepática de estos pacientes se debe con más frecuencia a pericolangitis o a colangitis esclerosante. La enfermedad celíaca (v. cap. 364.2) se asocia con hepatopatía, que es similar a la hepatitis autoinmune, y se deben efectuar pruebas serológicas

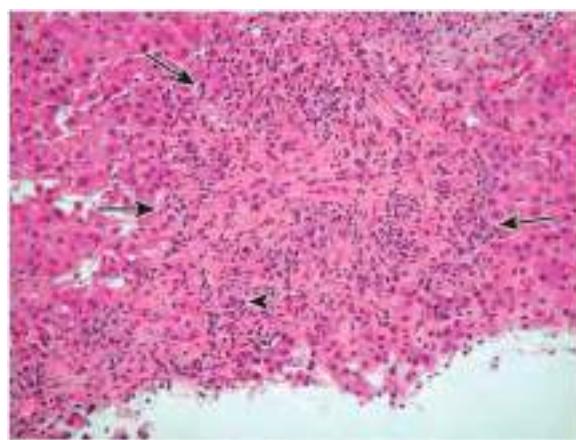


Fig. 389.1 Hepatitis autoinmune. Biopsia hepática que muestra expansión de los tractos portales con moderados infiltrados linfocíticos portales ricos en células plasmáticas (punta de flecha). Hay una extensa hepatitis de interfase (flechas). Aumento original $\times 20$. (Por cortesía de Margaret Magid, Mount Sinai School of Medicine.)

apropiadas, incluidos análisis para anticuerpos antitransglutaminasa tisular o anticuerpos antiendomisiales. Es necesaria la ecografía para detectar un posible quiste de colédoco u otras alteraciones estructurales del sistema biliar. La colangiografía por resonancia magnética (RM) puede ser de mucha utilidad para el cribado en busca de colangitis esclerosante. A medida que se extiende el uso de la colangiografía por RM se diagnostican más casos de síndrome de solapamiento con características de la colangitis esclerosante primaria y la hepatitis autoinmune (tabla 389.3). Los pacientes con colangitis esclerosante primaria pueden tener una elevación de la concentración de γ -globulina y autoanticuerpos, por lo que los hallazgos de la biopsia hepática en estos niños pueden ser especialmente importantes. La observación en la ecografía de venas dilatadas u obliteradas sugiere la posibilidad de un síndrome de Budd-Chiari. El diagnóstico de hepatopatía autoinmune en el contexto de la insuficiencia hepática aguda es difícil y debería tenerse cuidado a la hora de aplicar enfoques estandarizados. Se ha descrito una hepatitis autoinmune «seronegativa», por lo que la ausencia de los marcadores autoinmunes clásicos no descarta este diagnóstico.

TRATAMIENTO

La prednisona, con o sin azatioprina o 6-mercaptopurina, mejora las características clínicas, bioquímicas e histológicas en la mayoría de los pacientes con hepatitis autoinmune y prolonga la supervivencia en la mayor parte de los enfermos graves. El objetivo es suprimir o eliminar la inflamación hepática con los mínimos efectos secundarios. Se deben administrar dosis iniciales de prednisona de 1-2 mg/kg/24 horas hasta que los valores de aminotransferasa regresen a menos del doble del límite superior normal, tras lo cual se reduce la dosis de 5 en 5 mg durante 2-4 meses hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 0,1-0,3 mg/kg/24 horas. En pacientes con poca respuesta, que muestran efectos secundarios graves o que no pueden mantenerse con dosis bajas de esteroides se puede añadir azatioprina (1,5-2 mg/kg/24 horas, hasta 100 mg/24 horas), con control frecuente para evitar la mielosupresión. La medición de la actividad de la tiopurina metiltransferasa debe realizarse antes de comenzar el tratamiento con los fármacos tiopurínicos azatioprina y 6-mercaptopurina. Los pacientes con actividad baja (prevalencia del 10%) o ausente (prevalencia del 0,3%) presentan riesgo de sufrir mielotoxicidad grave inducida por fármacos por la acumulación del fármaco no metabolizado. La determinación de los metabolitos del fármaco nucleótido 6-tioguanina y 6-metilmercaptopurina es útil para conocer por qué el paciente no responde a una dosis estándar de fármaco tiopurínico y puede ayudar a evitar la mielosupresión y la hepatotoxicidad. El tratamiento solo con corticoides en días alternos debe usarse con mucha cautela, aunque la adición de azatioprina a los esteroides a días alternos puede ser un planteamiento eficaz que minimiza la toxicidad relacionada con los corticoides. En pacientes con una presentación leve y relativamente asintomática, algunos expertos prefieren empezar con dosis más bajas de prednisona (10-20 mg) asociadas con la administración simultánea precoz de 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/24 horas) o de azatioprina (1,5-2 mg/kg/24 horas). Los pacientes con síndrome de solapamiento de colangitis esclerosante/hepatitis autoinmune responden de modo similar al tratamiento inmunosupresor. No existen criterios diagnósticos precisos para enfermedades autoinmunes en el contexto de

Tabla 389.3 Síndromes de solapamiento de las hepatitis autoinmunes

HEPATITIS AUTOINMUNE CON CARACTERÍSTICAS DE SOLAPAMIENTO DE:			
	Colangitis biliar primaria*	Colangitis esclerosante primaria	Colestasis
Características clínicas y de laboratorio	AMA + FA sérica habitualmente > 2 veces el LSN	AMA – FA sérica habitualmente > 2 veces el LSN EII frecuente Colangiograma anormal (excepto en la enfermedad de pequeños conductos)	AMA – FA sérica habitualmente > 2 veces el LSN No CU Colangiograma normal
Histología	Colangitis destructiva Ductopenia Colestasis	Ductopenia Proliferación colangiolar Tractos portales fibrosos y edematosos	Infiltrados linfoplasmocitarios portales y acinares Colangitis linfocítica destructiva Edema hepatocitario
Tratamiento	Prednisona (10 mg/día) en combinación con azatioprina (50 mg/día) si FA ≤ 2 × LSN Prednisona (10 mg/día) en combinación con azatioprina (50 mg/día) y AUDC en dosis baja (13-15 mg/kg/día) si FA > 2 × LSN y/o lesiones ductales floridas	Prednisona (10 mg/día) en combinación con azatioprina (50 mg/día) y AUDC en dosis baja (13-15 mg/kg/día)	Prednisona (10 mg/día) en combinación con azatioprina (50 mg/día) y/o AUDC en dosis baja (13-15 mg/kg/día) dependiendo del nivel de FA y de las características histológicas

*La colangitis biliar primaria se denominaba antes cirrosis biliar primaria.

AMA, anticuerpos antimitocondriales; AUDC, ácido ursodesoxicólico; CU, colitis ulcerosa; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; FA, concentración de fosfatasa alcalina; LSN, límite superior de la normalidad.

Tomada de Czaja AJ: Autoimmune hepatitis. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier (Table 90.4).

la colangitis esclerosante. Los marcadores autoinmunitarios y los niveles de inmunoglobulinas a menudo se encuentran elevados en los niños con colangitis esclerosante, pero no indican necesariamente un diagnóstico de hepatitis autoinmune coincidente. El agente terapéutico ácido ursodesoxicólico a menudo se utiliza en las enfermedades de las vías biliares, pero los ensayos en adultos con colangitis esclerosante primaria no han observado eficacia y los pacientes han sufrido toxicidad con dosis más elevadas. La combinación de budesonida con azatioprina es potencialmente útil para el tratamiento de los pacientes no cirróticos. La budesonida es un corticoides con un aclaramiento de primer paso hepático y menos efectos adversos sistémicos, incluyendo supresión del eje hipotálamo-hipofisario. Para tratar los casos refractarios al tratamiento estándar se ha utilizado ciclosporina, tacrolimus, mofetil micofenolato y sirolimus. El uso de estos fármacos debe reservarse a médicos con gran experiencia en su manejo, ya que los agentes tienen una ventana terapéutica más restringida.

La evolución histológica no necesariamente ha de valorarse mediante biopsias hepáticas secuenciales, aunque la remisión bioquímica no asegura la resolución histológica. Por tanto, el seguimiento mediante biopsia hepática es fundamental en pacientes en los que se considera interrumpir el tratamiento con corticoides. Cuando han desaparecido los síntomas y las anomalías bioquímicas, y la biopsia muestra resolución del proceso necroinflamatorio, está justificado intentar la disminución gradual de la medicación hasta interrumpirla. La incidencia de recaídas después de haber interrumpido el tratamiento es elevada.

La recidiva puede requerir la reinstauración de dosis de inducción de inmunosupresión de alto nivel para controlar la recurrencia de la enfermedad.

PRONÓSTICO

La respuesta inicial al tratamiento de la hepatitis autoinmune suele ser rápida, con una tasa de remisión superior al 75%. Los niveles de transaminasas y de bilirrubina desciden hasta valores casi normales a menudo en los primeros 1-3 meses. Cuando existen alteraciones de la albúmina sérica y del tiempo de protrombina, también remiten pero en un plazo más largo (3-9 meses). En pacientes que cumplen los criterios para una reducción paulatina hasta la supresión del tratamiento (25-40% de los niños), al 50% se le suprime toda la medicación y el otro 50% suele sufrir recaídas tras un periodo de tiempo variable que, por lo general, responden al nuevo comienzo de tratamiento. Muchos niños no cumplirán los criterios para interrumpir la inmunosupresión y deberán seguir con la dosis más baja de prednisona que reduzca al mínimo la actividad bioquímica de la enfermedad. Hay que sopesar de forma cuidadosa y persistente los riesgos de una inmunosupresión continuada y la evolución de la hepatitis, lo que requiere una detección selectiva cons-

tante de las complicaciones terapéuticas (determinación de la velocidad de crecimiento lineal, exploración oftalmológica, densidad ósea, control de la presión arterial). En ocasiones se producen brotes intermitentes de hepatitis que obligan a repetir los ciclos de tratamiento con prednisona.

Algunos niños padecen una forma de hepatitis relativamente resistente a los esteroides. En esos casos conviene investigar más en profundidad la etiología de la enfermedad en busca de la posible existencia de colangitis esclerosante o de enfermedad de Wilson. La falta de cumplimiento del tratamiento médico es una de las causas más frecuentes de «resistencia» a dicho tratamiento. La hepatitis autoinmune puede evolucionar a cirrosis a pesar de que responda bien al tratamiento farmacológico y de que aumente la esperanza de vida. El tratamiento con corticoides en la enfermedad autoinmune fulminante puede ser de utilidad, aunque debe administrarse con cautela, dada la predisposición de estos pacientes a las infecciones bacterianas y micóticas sistémicas.

El trasplante hepático ha tenido éxito en pacientes con hepatopatía terminal o fulminante asociada con hepatitis autoinmune (v. cap. 368). La enfermedad recidiva tras el trasplante en aproximadamente el 30% de los pacientes y se asocia con elevación de la concentración de autoanticuerpos séricos y hepatitis de la interfase en la biopsia hepática. Los pacientes suelen responder bien al aumento de la inmunosupresión, en particular a la adición de azatioprina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 390

Lesión hepática inducida por fármacos y toxinas

Frederick J. Suchy y Amy G. Feldman

El hígado es el principal lugar donde se metabolizan los fármacos y es especialmente susceptible de sufrir lesiones estructurales y funcionales por la ingestión, la administración parenteral o la inhalación de sustancias químicas, fármacos, derivados vegetales (remedios caseros), suplementos

fitoterápicos o nutricionales o toxinas ambientales. En todos los niños con disfunción hepática debe investigarse el posible consumo de fármacos o la exposición a toxinas en el hogar o en el lugar de trabajo de los padres. El cuadro clínico de la enfermedad puede variar desde anomalías bioquímicas asintomáticas de la función hepática hasta la insuficiencia fulminante. La lesión hepática puede ser la única característica clínica de una reacción adversa medicamentosa o puede acompañarse de manifestaciones sistémicas y daño en otros órganos. En los pacientes hospitalizados, los hallazgos clínicos y de laboratorio pueden confundirse con la enfermedad subyacente. Después del paracetamol, los antimicrobianos, los suplementos y los fármacos de acción en el sistema nervioso central son los fármacos implicados con mayor frecuencia en el daño hepático infantil.

Existe una preocupación cada vez mayor sobre los efectos insidiosos que pueden causar las hepatotoxinas ambientales. Muchas toxinas ambientales, como los plastificantes, el bifenilo A y los ftalatos son ligandos de receptores nucleares que activan mediante transcripción los promotores de muchos genes implicados en el metabolismo lipídico y de xenobióticos y pueden contribuir a la obesidad y a la esteatohepatitis no alcohólica. Algunos suplementos fitoterápicos, adelgazantes y de culturismo se han asociado con lesión hepática o incluso con insuficiencia hepática (tabla 390.1) en relación con su toxicidad intrínseca o debido a la contaminación con toxinas fúngicas, pesticidas o metales pesados.

El metabolismo hepático de fármacos y toxinas está mediado por una secuencia de reacciones enzimáticas que en gran parte transforman las moléculas hidrófobas, menos solubles, en compuestos hidrófilos menos tóxicos que pueden excretarse en la orina o la bilis con más facilidad (v. cap. 72). El tamaño hepático relativo, el flujo sanguíneo hepático y el grado de unión a proteínas influyen también sobre el metabolismo medicamentoso. La fase 1 del proceso lleva la activación enzimática del sustrato para formar intermediarios reactivos que contienen un grupo carboxilo, fenol, epóxido o hidroxilo. En este proceso participan de forma combinada la monooxigenasa, la citocromo-*c* reduktasa, varias hidrolasas y el sistema del citocromo P450 (CYP). La inducción inespecífica de estas vías enzimáticas, que por lo general se produce durante una infección vírica intercurrente, con emaciación y con la administración de ciertos medicamentos como los anticomiales, puede alterar el metabolismo de los fármacos y aumentar su posible hepatotoxicidad. Un solo agente puede metabolizarse mediante más de una reacción bioquímica. Los intermediarios reactivos con capacidad lesiva de las células se conjugan por vía enzimática en las reacciones de la fase 2 con ácido glucurónico, sulfato, acetato, glicina o glutatión. Algunos medicamentos pueden metabolizarse directamente en estas reacciones de conjugación sin pasar primero por la fase de activación. La fase 3 es la excreción dependiente de energía de los metabolitos de los medicamentos y sus conjugados por un conjunto de transportadores de membrana en el hígado y el riñón, como la proteína 1 resistente a múltiples fármacos.

Las vías de biotransformación se expresan pronto en el feto y en el lactante, pero muchas enzimas de la fase 1 y la fase 2 son inmaduras, sobre todo en el primer año de vida. La CYP3A4 es la principal CYP hepática que se expresa en la etapa posnatal y metaboliza más de 75 medicamentos terapéuticos utilizados comúnmente y varios contaminantes medioambientales y procarcinógenos. La actividad de la CYP3A4 hepática se expresa poco en el feto, pero aumenta después del nacimiento hasta alcanzar el 30% de los valores del adulto al mes y el 50% de los valores del adulto entre los 6 y los 12 meses de edad. La CYP3A4 puede inducirse por numerosos medicamentos, como fenitoína, fenobarbital y rifampicina. El aumento de la producción de metabolitos tóxicos puede sobrepasar la capacidad de las reacciones de fase 2. A la inversa, numerosos inhibidores de la CYP3A4 de diferentes clases medicamentosas, como eritromicina y cimetidina, pueden causar la acumulación tóxica de sustratos de CYP3A4. Por el contrario, aunque la CYP2D6 se halla también regulada en el desarrollo (maduración a los 10 años), su actividad depende más de polimorfismos genéticos que de la sensibilidad a los inducidos e inhibidores ya que más de 70 variantes aleáticas de CYP2D6 influyen significativamente sobre el metabolismo de muchos fármacos. La uridina difosfato glucuronosil transferasa 1A6, enzima de fase 2 que glucurona el paracetamol, también está ausente en el feto humano, aumenta ligeramente en el recién nacido, pero no alcanza los valores del adulto hasta un poco después de los 10 años. Los mecanismos para la captación y la excreción de los iones orgánicos también pueden estar deficitarios en una fase temprana de la vida. La afectación del metabolismo de los medicamentos por medio de reacciones de fase 1 y fase 2 presentes en los primeros meses de vida se sigue de un período de metabolismo aumentado de muchas sustancias hasta los 10 años en comparación con el de los adultos.

Los polimorfismos genéticos de los genes que codifican enzimas y transportadores que median en las reacciones de fase 1, 2 y 3 pueden asociarse también con una alteración del metabolismo medicamentoso y con un mayor riesgo de hepatotoxicidad. Algunos casos de hepatotoxicidad idiosincrásica

pueden deberse a aberraciones (polimorfismos) en la fase 1 del metabolismo de fármacos que producen intermediarios con un potencial hepatotóxico inusual, junto con una ineficacia relativa, congénita o adquirida, de las reacciones de conjugación de la fase 2. Los estudios de asociación genómica han identificado asociaciones con el HLA en ciertos casos de lesión hepática inducida por fármacos y toxinas (LHIF). Los niños pueden ser menos susceptibles que los adultos a las reacciones hepatotóxicas; la lesión hepática por el uso del anestésico halotano rara vez aparece en niños, al igual que la toxicidad por paracetamol es menos frecuente en lactantes que en adolescentes, mientras que la mayoría de los casos de hepatotoxicidad mortal asociada con valproato sódico se han registrado en niños. La administración excesiva o prolongada de paracetamol con fines terapéuticos, junto con la reducción de la ingesta de calorías o proteínas, puede producir hepatotoxicidad en niños. En este contexto, el metabolismo del paracetamol podría estar afectado por la disminución de la síntesis de metabolitos sulfatados y glucuronados, y de las reservas de glutatión. La inmadurez de las vías de metabolismo hepático de los fármacos puede impedir la degradación de un agente tóxico; en otras circunstancias, la misma inmadurez podría limitar la formación de metabolitos tóxicos. La hepatotoxicidad grave por valproato sódico a menudo se asocia con un trastorno mitocondrial hereditario subyacente (síndrome de Alper).

La hepatotoxicidad química puede ser predecible o idiosincrásica. La primera implica una gran incidencia de lesiones hepáticas en personas expuestas, dependiendo de la dosis. Es comprensible que sólo unos pocos medicamentos de uso clínico figuren en esta categoría. Estos agentes pueden lesionar el hepatocito de forma directa al alterar los lípidos de la membrana (peroxidación) o desnaturalizando las proteínas; entre ellos se incluyen el tetracloruro de carbono y el tricloroetileno. La lesión indirecta puede deberse a interferencia con las vías metabólicas esenciales para la integridad celular o a distorsión de los constituyentes celulares por unión covalente de un metabolito reactivo; como ejemplos cabe citar la lesión hepática producida por paracetamol o por antimetabolitos como el metotrexato o la 6-mercaptopurina.

La **hepatotoxicidad idiosincrásica** es imprevisible y da cuenta de la mayoría de las reacciones adversas. Aunque se creía que las reacciones idiosincrásicas son independientes de la dosis, nuevos datos apuntan a que las dosis más elevadas de fármacos metabolizados en el hígado llevan un riesgo mayor de hepatotoxicidad. Las reacciones idiosincrásicas frente a fármacos en algunos pacientes pueden reflejar la presencia de vías metabólicas aberrantes para esas sustancias, posiblemente en relación con polimorfismos genéticos, con producción de intermediarios tóxicos (la isoniazida y el valproato sódico pueden causar daño hepático por este mecanismo). La duración del uso del medicamento antes de que se produzca la lesión hepática es variable (de semanas a ≥ 1 año) y la respuesta a nuevas exposiciones puede estar retrasada.

Una reacción idiosincrásica también puede estar mediada inmunológicamente a consecuencia de una sensibilización previa (hipersensibilidad), cuyas manifestaciones extrahepáticas pueden ser fiebre, erupción cutánea, artralgia y eosinofilia. La duración de la exposición antes de la reacción suele ser de 1-4 semanas y la lesión se produce más rápido cuando hay una reexposición. En algunos estudios se indica que los óxidos de arena, generados por el metabolismo oxidativo (CYP) de los anticomiales aromáticos (difenilhidantoína, fenobarbital, carbamazepina), pueden desencadenar la patogenia de algunas reacciones de hipersensibilidad. Los óxidos de arena, formados in vivo, pueden unirse a macromoléculas celulares y alterar así la función celular y, posiblemente, poner en marcha los mecanismos inmuno-lógicos de lesión hepática.

Aunque se ha prestado mucha atención a la producción de metabolitos con reactividad química en la patogenia de la hepatotoxicidad, cada vez hay más evidencia de que el proceso es multifactorial, en especial por lo que hace al papel que desempeña el sistema inmunitario del huésped. La activación de células de Kupffer hepáticas no parenquimatosas y la infiltración por neutrófilos perpetúan la lesión tóxica por muchos medicamentos mediante liberación de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno, así como de citocinas. Las células estrelladas también pueden activarse, lo que puede causar fibrosis y cirrosis hepáticas.

El espectro anatomo-patológico de la hepatopatía inducida por fármacos es muy amplio, rara vez específico, y puede recordar a otras enfermedades del hígado (tabla 390.2). Las hepatotoxinas predecibles, como el paracetamol, producen necrosis centrolobular de los hepatocitos. La esteatosis es una característica destacada de la toxicidad por tetraciclina (microvesicular) y por etanol (macrovesicular). Se puede observar una hepatitis colestásica asociada con la lesión producida por estolato de eritromicina y por clorpromazina. Es posible que la colestasis sin inflamación sea un efecto tóxico de los estrógenos y los esteroides anabolizantes. El consumo de anticonceptivos orales y de andrógenos también se ha asociado con la aparición de

Tabla 390.1 Remedios fitoterápicos, suplementos dietéticos y productos adelgazantes hepatotóxicos

REMEDIO	USOS POPULARES	FUENTE	COMPONENTE HEPATOTÓXICO	TIPO DE LESIÓN HEPÁTICA
Medicina fitoterápica ayurvédica	Múltiples	Múltiples	Inciso (puede contener contaminantes de metales pesados)	Hepatitis
Barakol	Ansiolítico	<i>Cassia siamea</i>	Inciso	Hepatitis o colestasis reversible
Cimicífuga	Síntomas menopáusicos	<i>Cimicifuga racemosa</i>	Inciso	Hepatitis (causalidad incierta)
Té de arbusto	Fiebre	<i>Senecio, Heliotropium, Crotalaria spp.</i>	Alcaloides pirrolizídicos	SOS
Cáscara sagrada	Laxante	<i>Cascara sagrada</i>	Glucósido antraceno	Hepatitis colestásica
Hoja de chaparral (gobernadora, arbusto de la creosota)	Tonificante hepático ungüento para quemaduras, pérdida de peso	<i>Larrea tridenta</i>	Ácido nordihidroguayerético	Hepatitis aguda y crónica, IHF
Chaso/onshido	Pérdida de peso	—	N-nitro-fenfluramina	Hepatitis aguda, IHF
Medicinas chinas (tradicional)				
Jin bu huan	Somnífero, analgésico	<i>Lycopodium serratum</i>	Levo-tetrahidropalmitina	Hepatitis aguda o crónica o colestasis, esteatosis
Ma huang	Pérdida de peso	<i>Ephedra spp.</i>	Efedrina	Hepatitis grave, IHF
Shou-wu-pian	Antienvejecimiento, neuroprotección, laxante	Extracto de la raíz de <i>Polygonum multiflorum</i>	Antraquinona	Hepatitis aguda o colestasis
Syo-saiko-to	Múltiples	Raíz de <i>Scutellaria</i>	Diterpenoides	Necrosis hepatocelular, colestasis, esteatosis, granulomas
Consuelda	Té de hierbas	<i>Symphytum spp.</i>	Alcaloides pirrolizídicos	SOS agudo, cirrosis
Camedrio	Pérdida de peso, fiebre	<i>Teucrium chamaedry, T. capitatum, T. polium</i>	Diterpenoides, epóxidos	Hepatitis aguda y crónica, IHF, lesión autoinmune
Celidonia mayor	Colelitiasis, SII	<i>Chelidonium majus</i>	Alcaloides isoquinolínicos	Hepatitis colestásica, fibrosis
Extracto de hoja de té verde	Múltiples	<i>Camellia sinensis</i>	Catequinas	Hepatitis (causalidad cuestionada)
Herbalife	Suplemento nutricional, pérdida de peso	—	Varios; efedra	Hepatitis grave, IHF
Hydroxycut	Pérdida de peso	<i>Camellia sinensis</i> , entre otros constituyentes	Inciso	Hepatitis aguda, IHF
Impila	Múltiples	<i>Callilepsis laureola</i>	Antracilato de potasio	Necrosis hepática
Kava	Ansiolítico	<i>Piper methysticum</i>	Kavalactona, pipermetistina	Hepatitis aguda, colestasis, IHF
Kombucha	Pérdida de peso	Alcaloide del liquen	Ácido úsnico	Hepatitis aguda
Limbrel (Flavocoxid)	Artrosis	Bioflavonoides vegetales	Baicalina, epicatequina	Lesión mixta aguda hepatocelular-colestásica
Lipokinetix	Pérdida de peso	Alcaloide del liquen	Ácido úsnico	Hepatitis aguda, ictericia, IHF
Muérgado	Asma, infertilidad	<i>Viscum album</i>	Inciso	Hepatitis (en combinación con escutelaria)
Aceite de clavo	Odontalgia	Varios alimentos, aceites	Eugenol	Necrosis zonal
Pennyroyal (aceite de menta poleo)	Abortivo	<i>Hedeoma pulegioides, Mentha pulegium</i>	Pulegón, monoterpenos	Necrosis hepatocelular grave
Próstata	Prostatismo	Múltiples	Inciso	Colestasis crónica
Sasafrás	Té de hierbas	<i>Sassafras albidum</i>	Safrol	CHC (en animales)
Senna	Laxante	<i>Cassia angustifolia</i>	Alcaloides sennósidos; antrona	Hepatitis aguda
Escutelaria	Ansiolítico	<i>Scutellaria</i>	Diterpenoides	Hepatitis
Valeriana	Sedante	<i>Valeriana officinalis</i>	Inciso	Elevación de las enzimas hepáticas

CHC, carcinoma hepatocelular; IHF, insuficiencia hepática fulminante; SOS, síndrome de obstrucción sinusoidal.

De Lewis JH: Liver disease caused by anesthetics, chemicals, toxins, and herbal preparations. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier (Table 89.6).

Tabla 390.2 Patrones de la lesión hepática por fármacos

ENFERMEDAD	FÁRMACO
Necrosis centrolobulillar	Paracetamol Tetracloruro de carbono Cocaína Éxtasis Hierro Halotano
Esteatosis microvesicular	Ácido valproico Tetraciclina Tolueno Metotrexato
Hepatitis aguda	Isoniazida Fármacos anti-factor de necrosis tumoral Ácido valproico
Hipersensibilidad general	Sulfamidas Difenilhidantoína Minociclina
Fibrosis	Metotrexato
Colestasis	Clorpromazina Anilina Eritromicina Paraquat Estrógenos Sertralina
Síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad venooclusiva)	Irradiación más busulfán Arsénico Ciclofosfamida
Trombosis venosa portal y hepática	Estrógenos Andrógenos
Barro biliar	Ceftriaxona
Adenoma hepático o carcinoma hepatocelular	Anticonceptivos orales Esteroides anabólicos

tumores hepáticos benignos y malignos. Algunas reacciones idiosincrásicas a fármacos pueden producir patrones mixtos de lesión con colestasis difusa y necrosis celular. La hepatitis crónica se ha asociado con el uso de metildopa y nitrofurantoina.

Las manifestaciones clínicas pueden ser leves e inespecíficas, como fiebre y malestar. En casos de hipersensibilidad pueden destacar la fiebre, las erupciones cutáneas y las artralgias. En pacientes graves hospitalizados es posible que sea difícil diferenciar los signos y síntomas de toxicidad hepática por fármacos de los secundarios a la enfermedad subyacente. El diagnóstico diferencial debe incluir hepatitis víricas agudas y crónicas, enfermedad del tracto biliar, septicemia, hepatopatía isquémica y hipóxica, infiltración maligna y hepatopatía metabólica hereditaria.

Los datos de laboratorio en hepatopatías relacionadas con toxinas o fármacos son muy variables. La lesión hepatocitaria puede aumentar la actividad de las aminotransferasas plasmáticas y el nivel de bilirrubina, así como afectar a la función de síntesis como demuestra el descenso sérico de los factores de coagulación y de albúmina. Puede haber hiperamoniemia en la insuficiencia hepática o en la inhibición selectiva del ciclo de urea (valproato sódico). La detección selectiva toxicológica en muestras de sangre y orina puede contribuir a detectar el fármaco o la toxina a la que se ha expuesto el paciente. Puede ser necesaria la biopsia hepática percutánea para diferenciar entre lesión por fármacos y complicaciones de una enfermedad subyacente o una infección intercurrente. Se puede observar un síndrome de los conductos biliares evanescentes en un pequeño porcentaje de pacientes con LHIF idiosincrásica.

Puede haber una ligera elevación de la actividad sérica de aminotransferasas (por lo general <2-3 veces lo normal) durante el tratamiento con fármacos, sobre todo anticomiales, capaces de inducir vías microsómicas para el metabolismo de los medicamentos. La biopsia hepática muestra proliferación del retículo endoplásmico liso, pero ninguna lesión hepática significativa. Las anomalías en las pruebas hepáticas a menudo se resuelven con la continuidad del tratamiento farmacológico.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la lesión hepática inducida por fármacos o toxinas es sobre todo de soporte. Debe evitarse el contacto con el agente causal. Los corticoides pueden estar indicados en la enfermedad inmunomedida. El tratamiento con *N*-acetilcisteína, estimulante de la síntesis de glutatión, es eficaz para prevenir o atenuar la hepatotoxicidad cuando se administra en las 16 horas siguientes a una sobredosis aguda de paracetamol y parece mejorar la supervivencia de pacientes con lesión hepática grave incluso hasta 36 horas después de la ingestión (v. cap. 77). La L-carnitina por vía intravenosa puede ser útil para tratar la hepatotoxicidad inducida por ácido valproico. Puede ser necesario realizar un trasplante hepático ortotópico para tratar la insuficiencia hepática inducida por fármacos o toxinas.

PRONÓSTICO

El pronóstico de LHIF depende de su tipo y la gravedad. La lesión suele remitir por completo cuando se suprime el factor hepatotóxico. Sin embargo, la mortalidad por necrosis hepática submasiva con insuficiencia hepática fulminante supera el 50%. La hiperbilirrubinemia, la coagulopatía y la elevación de la creatinina sérica se asocian con un mayor riesgo de muerte o la necesidad de un trasplante hepático. Con el consumo continuado de ciertos medicamentos, como el metotrexato, los efectos de la hepatotoxicidad pueden avanzar de un modo insidioso hasta producir cirrosis, incluso con pruebas hepáticas normales o casi normales. Un tratamiento prolongado con andrógenos puede producir neoplasias. Rara vez se justifica volver a usar un fármaco del que se sospecha que ha causado daño hepático, ya que puede causar una necrosis hepática mortal.

PREVENCIÓN

La prevención de la lesión hepática inducida por fármacos sigue siendo un reto. La monitorización de las pruebas bioquímicas hepáticas puede ser útil en algunos casos, pero tal vez sea difícil mantenerla para los agentes que se usan durante muchos años. Estas pruebas pueden ser fundamentales en los pacientes con una hepatopatía preexistente. En el caso de los fármacos con un potencial hepatotóxico especial, incluso aunque los episodios sean infrecuentes en los niños, como con el uso de la isoniazida, se debería aconsejar a los pacientes que suspendan de inmediato el fármaco cuando aparezcan náuseas, vómitos, dolor abdominal y fatiga hasta que se descarte una lesión hepática. Los síntomas evidentes de hepatopatía, como la ictericia y la coluria, pueden aparecer cierto tiempo después de una lesión hepatocelular grave. La monitorización de los metabolitos tóxicos y la genotipificación pueden ser eficaces a la hora de prevenir una toxicidad grave con el uso de azatioprina. Los avances en la farmacogenómica, como el uso de chips genéticos para detectar variantes de algunas de las enzimas del CYP, ofrecen la promesa de lograr un enfoque personalizado para prevenir la hepatotoxicidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 391

Insuficiencia hepática aguda

Frederick J. Suchy y Amy G. Feldman

La insuficiencia hepática aguda es un síndrome clínico secundario a necrosis masiva o a afectación funcional grave de los hepatocitos. Las funciones hepáticas de síntesis, excreción y desintoxicación están muy afectadas. En adultos, la encefalopatía hepática ha sido un rasgo diagnóstico esencial. Sin embargo, en pediatría, esta definición restrictiva puede ser problemática, porque en lactantes y niños puede ser difícil detectar la encefalopatía hepática precoz y algunos niños con insuficiencia hepática aguda puede que no desarrolle encefalopatía. La definición aceptada en los niños incluye pruebas bioquímicas de lesión hepática aguda (por lo general de una duración <8 semanas), ausencia de datos de hepatopatía crónica y coagulopatía de base hepática definida como un tiempo de protrombina (TP) >15 segundos o un índice normalizado internacional (INR) >1,5 no corregido por la vitamina K

en presencia de encefalopatía hepática clínica, o un TP >20 segundos o un INR >2 con independencia de la presencia de encefalopatía hepática clínica.

La insuficiencia hepática en el periodo perinatal puede asociarse con lesión hepática prenatal e incluso cirrosis. Como ejemplos cabe citar la hepatopatía aloinmune gestacional (HAG), la tirosinemia, la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) y algunos casos de infección vírica congénita (virus herpes simple [VHS]). La hepatopatía suele detectarse en el momento del nacimiento o pasados varios días de aparente bienestar. La enfermedad de Wilson fulminante y la hepatitis autoinmune fulminante también se producen en niños mayores antes asintomáticos, pero, por definición, con una hepatopatía preexistente. Otras formas de insuficiencia hepática aguda sobre crónica pueden producirse cuando un paciente con una hepatopatía subyacente, como atresia biliar, desarrolla una descompensación hepática después de una lesión hepática vírica o inducida por fármacos. En algunos casos de insuficiencia hepática, sobre todo en la forma idiopática de la insuficiencia hepática aguda, el comienzo de la encefalopatía comienza más tarde, de 8 a 28 semanas después del inicio de la ictericia.

ETIOLOGÍA

Infección

La insuficiencia hepática aguda puede ser una complicación de una **hepatitis vírica** (A, B, D y, raramente, E), del virus de Epstein Barr, del virus del herpes simple, adenovirus, enterovirus, gripe A, citomegalovirus, parvovirus B19, virus herpes humano-6, infección por varicela zóster, parechovirus y de otras enfermedades respiratorias. La tasa de insuficiencia hepática fulminante en personas jóvenes con infecciones combinadas de los virus de la hepatitis B (VHB) y la hepatitis D (VHD) es anormalmente elevada. Las mutaciones en el prenúcleo y/o en la región promotora del ADN del VHB se han asociado con hepatitis grave y fulminante. El VHB también causa algunos casos de insuficiencia hepática fulminante en ausencia de marcadores serológicos de infección por VHB, pero con detección de ADN de VHB en el hígado. El virus de la hepatitis es una causa poco frecuente de insuficiencia hepática fulminante en Estados Unidos, pero puede afectar a mujeres embarazadas, en quienes la mortalidad asciende drásticamente hasta el 25%. Los pacientes con hepatitis C crónica están en riesgo si se sobreinfectan con virus de la hepatitis A.

Hepatitis autoinmune

La insuficiencia hepática aguda se debe a **hepatitis autoinmune** en alrededor del 5% de los casos. Los pacientes tienen un marcador autoinmunitario positivo (p. ej., anticuerpo antinuclear, anticuerpo antimúsculo liso, anticuerpo microsómico de hígado-riñón) y posiblemente una elevación de la concentración sérica de inmunoglobulina G. Si se puede realizar una biopsia, la histología hepática suele mostrar una hepatitis de interfase y un infiltrado de células plasmáticas.

Enfermedades metabólicas

Entre las enfermedades metabólicas asociadas con insuficiencia hepática, se incluyen la enfermedad de Wilson, la esteatosis hepática aguda del embarazo, la galactosemia, la tirosinemia familiar, la intolerancia hereditaria a la fructosa, los defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos y las deficiencias del transporte de electrones mitocondrial, en particular los trastornos por depleción del ADN mitocondrial. Los pacientes con enfermedad de Wilson que presentan insuficiencia hepática aguda suelen tener concentraciones altas de bilirrubina, bajas de fosfatasa alcalina, bajas de ácido úrico, una concentración de aspartato aminotransferasa mayor que de alanina aminotransferasa y una anemia hemolítica Coombs-negativa.

Neoplasias

La insuficiencia hepática aguda puede producirse con neoplasias malignas como la leucemia, el linfoma y la **LHH familiar**. La insuficiencia hepática aguda es una característica común de la LHH causada por varios defectos genéticos, infecciones por virus sobre todo del grupo herpes y otras afecciones, como trasplante de órganos y neoplasias malignas. La alteración de la función de los linfocitos citolíticos naturales y citotóxicos con una hemofagocitosis y sobreproducción de citocinas incontroladas es característica de las formas genéticas y adquiridas de LHH. Los pacientes con LHH presentan una combinación de fiebre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia, concentración muy alta de ferritina, actividad baja de células asesinas naturales y niveles altos de CD25 soluble; también pueden tener hemofagocitosis en la biopsia de médula ósea o hepática (v. cap. 534).

Hepatopatía aloinmune gestacional

La HAG es la causa más frecuente de insuficiencia hepática aguda neonatal. En este proceso aloinmune, los anticuerpos inmunoglobulina (Ig) G mater-

nos se unen a抗ígenos hepáticos fetales y activan la cascada terminal del complemento, lo que causa lesión de los hepatocitos y el fallecimiento. Los lactantes con HAG presentan unas cifras bajas/normales de aminotransferasas desproporcionadas con su grado de insuficiencia hepática. Pueden tener una hipoglucemía significativa, ictericia, coagulopatía e hipoalbuminemia. La concentración de alfa-fetoproteína suele estar elevada, al igual que la de ferritina sérica.

Lesión hepática inducida por fármacos

Diversos fármacos y agentes químicos hepatotóxicos pueden causar lesión hepática inducida por fármacos e insuficiencia hepática aguda. En ocasiones puede producirse una lesión hepática predecible tras la exposición a tetracloruro de carbono y a la seta *Amanita phalloides* o por una sobredosis de paracetamol. Este último fármaco es la etiología identificable más frecuente de insuficiencia hepática en niños y adolescentes en varios países. Además de la ingestión aguda voluntaria de una dosis masiva, también puede producirse un error terapéutico causante de una lesión hepática grave en niños enfermos que reciben dosis de paracetamol superiores a las recomendaciones en función del peso durante muchos días. Estos pacientes pueden tener una reducción de las reservas de glutatión después de una enfermedad prolongada y de un periodo de mala nutrición. Puede haber lesión idiosincrásica por el uso de fármacos y drogas como el halotano, la isoniazida, el éxtasis y el valproato sódico. Los suplementos fitoterápicos y adelgazantes son causas adicionales de insuficiencia hepática (v. cap. 390).

Causas vasculares

La isquemia y la hipoxia debidas a la oclusión vascular hepática, la insuficiencia cardiaca grave, la cardiopatía congénita cianótica, o el shock circulatorio pueden provocar insuficiencia hepática.

Insuficiencia hepática aguda idiopática

La insuficiencia hepática aguda idiopática supone el 40-50% de los casos de insuficiencia hepática aguda en la infancia. La enfermedad es esporádica y no suele asociarse a los factores de riesgo de las causas comunes de hepatitis vírica. Es probable que la etiología de estos casos sea heterogénea, incluidos virus no identificados o variantes, una activación inmunitaria excesiva y trastornos genéticos o metabólicos no diagnosticados. Cada vez se identifican más algunos niños que presentan una hepatitis aguda indeterminada o una insuficiencia hepática aguda y que muestran signos de activación inmunitaria, como una elevación marcada de la concentración de sIL-2R, pero que nunca cumplen los criterios diagnósticos de LHH.

Se han descrito casos de insuficiencia hepática aguda recidivante con inicio en la lactancia debida a mutaciones del gen de la secuencia amplificada en el neuroblastoma (NBAS). Los episodios suelen precipitarse por la fiebre y se caracterizan por crisis de vómitos y letargo. Existe una elevación masiva de la concentración de aminotransferasas y coagulopatía. La biopsia hepática muestra una esteatosis microvesicular prominente. La mayoría de los pacientes se recuperan con normalización de la función hepática después del control de la fiebre y del mantenimiento del balance energético con la infusión de glucosa intravenosa. La función de la proteína NBAS sigue sin conocerse, pero parece intervenir en el transporte retrógrado entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La biopsia hepática suele mostrar una necrosis hepatocitaria masiva confluyente o parcheada. La necrosis multilobular o en puente puede asociarse con colapso del entramado de reticulina del hígado. Puede haber regeneración hepatocitaria escasa o nula. Según la causa de la lesión puede observarse un patrón de necrosis segmentaria. La lesión centrolobulillar se asocia con hepatotoxicidad por paracetamol o con shock circulatorio. En ocasiones, el hallazgo histológico predominante es una grave disfunción de los hepatocitos más que necrosis celular (p. ej., se observa infiltrado graso microvesicular de los hepatocitos en el síndrome de Reye, los defectos de la β -oxidación y la toxicidad por tetraciclina).

PATOGENIA

Los mecanismos que causan insuficiencia hepática aguda son poco conocidos. Se ignora la razón por la cual solo cerca del 1-2% de los pacientes con hepatitis vírica sufre insuficiencia hepática. La destrucción masiva de los hepatocitos puede deberse tanto a un efecto citotóxico directo del virus como a una respuesta inmunitaria frente a los antígenos del virus. Un 33-50% de los pacientes con insuficiencia hepática provocada por VHB negativiza el antígeno plasmático de superficie de la hepatitis B en el plazo de pocos días tras la presentación y a menudo no tienen antígenos ni ADN del VHB detectables en plasma. Estos hallazgos sugieren una respuesta hiperinmune

frente al virus subyacente a la necrosis hepática masiva. En la lesión hepática producida por fármacos, como paracetamol e isoniazida, se forman metabolitos hepatotóxicos que se unen de forma covalente a elementos celulares macromoleculares; la insuficiencia hepática aguda puede ser secundaria al agotamiento de los sustratos intracelulares implicados en la desintoxicación, en concreto del glutatión. Sea cual sea la causa inicial de lesión hepatocitaria, son varios los factores que pueden contribuir a la patogenia de la insuficiencia hepática, como las alteraciones de la regeneración de los hepatocitos y de la perfusión del parénquima, endotoxemia y disminución de la función reticuloendotelial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La insuficiencia hepática aguda puede ser el rasgo inicial de la hepatopatía o puede complicar una hepatopatía ya conocida (agudización de una insuficiencia hepática crónica). Los antecedentes de retraso del desarrollo y/o de disfunción neuromuscular pueden indicar un defecto subyacente mitocondrial o de la β -oxidación. Por lo general, un niño con insuficiencia hepática aguda antes estaba sano y a menudo no tiene factores de riesgo de padecer hepatopatía, como exposición a toxinas o hemoderivados. Suele haber ictericia progresiva, fetor hepático, fiebre, anorexia, vómitos y dolor abdominal. Un signo ominoso es la rápida disminución del tamaño del hígado sin mejoría clínica. Pueden aparecer diálisis hemorrágica y ascitis.

Hay que observar atentamente al paciente en busca de encefalopatía hepática, que al principio se caracteriza por trastornos leves del nivel de conciencia o de la función motora. En los lactantes, los únicos síntomas pueden ser irritabilidad, falta de apetito y alteración del ritmo del sueño; en niños mayores se puede encontrar asterixis. Los pacientes a menudo están somnolientos, confusos o reaccionan de forma agresiva al despertarse y, por último, solo responden a los estímulos dolorosos. Puede haber una evolución rápida a grados más profundos de coma en los que aparecen respuestas de extensión y posturas de descerebración y descorticación. La respiración suele ser agitada al principio, pero puede producirse insuficiencia respiratoria en la fase IV del coma (tabla 391.1). La patogenia de la encefalopatía aguda se relaciona probablemente con el aumento de la concentración sérica de amoniaco, falsos neurotransmisores, aminas, aumento de la actividad del receptor de ácido γ -aminobutírico, o aumento de la concentración circulante de compuestos de tipo benzodiazepínico endógenos. La disminución del aclaramiento hepático de estas sustancias puede causar una disfunción marcada del sistema nervioso central. Los mecanismos responsables del edema cerebral y de la hipertensión intracraneal en la insuficiencia hepática aguda (IHA) sugieren una lesión tanto citotóxica como vasogénica. Cada vez hay más evidencia de una respuesta inflamatoria (síntesis y liberación de factores inflamatorios a partir de la microglía y las células endoteliales activadas) que actúa en sinergia con la hiperamonemia para causar un edema grave de los astrocitos y cerebrales.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los niveles séricos de bilirrubina directa e indirecta y de aminotransferasa pueden estar muy elevados. Las actividades de la aminotransferasa sérica no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y pueden disminuir conforme el paciente empeora. La concentración sanguínea de amoniaco suele aumentar, pero puede producirse coma hepático en pacientes con un nivel normal de amoniaco. El TP y el INR siempre están prolongados, y a menudo no mejoran tras la administración parenteral de vitamina K. Puede haber hipoglucemias, sobre todo en lactantes. Asimismo, también puede aparecer hipopotasemia, hiponatremia, acidosis metabólica o alcalosis respiratoria.

TRATAMIENTO

Algunos de los tratamientos específicos de las causas identificables de insuficiencia hepática aguda son la N-acetilcisteína (paracetamol), aciclovir (virus del herpes simple), penicilina (setas del género *Amanita*), análogos de nucleós(t)idos como entecavir (virus de la hepatitis B [VHB]) y prednisona (hepatitis autoinmune). La inmunosupresión con corticoides también debería considerarse en niños que presenten la forma indeterminada de insuficiencia hepática fulminante con activación inmunitaria para evitar la progresión a trasplante hepático o al fallecimiento. Sin embargo, varios ensayos controlados han mostrado un pronóstico peor en pacientes tratados con corticoides sin una base inmunitaria de la lesión hepática. El tratamiento de la HAG consiste en una combinación de exanguinotransfusión de doble volumen para eliminar los anticuerpos reactivos existentes, seguida inmediatamente de la administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en dosis alta (1 g/kg) para bloquear la activación del complemento inducida por anticuerpos. El tratamiento de otros tipos de insuficiencia hepática fulminante es de soporte, ya que no se conoce ninguno que revierta la lesión del hepatocito o que favorezca la regeneración hepática.

Los lactantes o niños con insuficiencia hepática aguda deben ser atendidos en una institución con capacidad para efectuar un trasplante hepático en caso necesario y ser tratados en una unidad de cuidados intensivos con control permanente de las funciones vitales. Puede ser necesaria la intubación endotracheal para prevenir la aspiración, reducir el edema cerebral por hiperventilación y facilitar la limpieza pulmonar. En el coma avanzado, a menudo hacen falta ventilación mecánica y oxígeno suplementario. Se debe evitar el empleo de sedantes, a menos que sean necesarios en el paciente intubado, porque estos agentes pueden agravar o precipitar la encefalopatía. Los opiáceos pueden tolerarse mejor que las benzodiazepinas. El empleo profiláctico de inhibidores de la bomba de protones debe ser considerado por el elevado riesgo de hemorragia digestiva.

Debe evitarse la hipovolemia y ser tratada cautelosamente con infusiones de líquidos *isotónicos* y hemoderivados. La disfunción renal puede deberse a deshidratación, necrosis tubular aguda o insuficiencia renal funcional (síndrome hepatorenal). Hay que administrar soluciones intravenosas de electrolíticos y glucosa para mantener la diuresis, corregir o prevenir la hipoglucemias y mantener una concentración normal de potasio en sangre. La hiponatremia es habitual y debe evitarse; suele deberse a dilución y no a deplección de sodio. Es posible que se requieran complementos parenterales de calcio, fósforo y magnesio. La hipofosfatemia, probablemente un reflejo de regeneración hepática, y la administración temprana de fósforo se asocian con un mejor pronóstico en la insuficiencia hepática aguda, mientras que la hiperfosfatemia predice un fracaso de la recuperación espontánea. La coagulopatía debe tratarse mediante administración parenteral de vitamina K. Se pueden utilizar plasma fresco congelado, crioprecipitado, plaquetas, factor VII activado o concentrados de complejo de protrombina para tratar una hemorragia clínicamente significativa, o se pueden administrar si es necesario realizar un procedimiento invasivo, como la colocación de una vía central o de un monitor intracraneal. La plasmaférésis permite corregir de forma temporal la diálisis hemorrágica sin producir sobrecarga de volumen. La hemofiltración continua es útil para tratar la sobrecarga de líquidos, la insuficiencia renal aguda y la hiperamonemia.

Se debe hacer un seguimiento permanente del paciente por posibles infecciones, como sepsis, neumonía, peritonitis e infecciones del tracto urinario. Al menos el 50% de los enfermos presenta infecciones graves. Los agentes patógenos más frecuentes son microorganismos grampositivos (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), pero también hay infecciones por gramnegativos y hongos.

Tabla 391.1 Fases de la encefalopatía hepática

	FASES			
	I	II	III	IV
Síntomas	Periodos de letargo, euforia, inversión del sueño diurno-nocturno; puede estar alerta	Somnolencia, conducta inapropiada, agitación, grandes cambios del estado de ánimo, desorientación	Estupor, pero despertable, confundido, habla incoherente	Coma IVa responde a estímulos dolorosos IVb sin respuesta
Signos	Trastornos al dibujar figuras y realizar tareas mentales	Asterixis, fetor hepático, incontinencia	Asterixis, hiperreflexia, reflejos extensores, rigidez	Arreflexia, sin asterixis, flacidez
Electroencefalograma	Normal	Ondas θ lentas generalizadas	Ondas trifásicas acusadamente anormales	Enlentecimiento bilateral acusadamente anormal, ondas δ , silencio eléctrico cortical

La hemorragia digestiva, las infecciones, el estreñimiento, los sedantes, el desequilibrio electrolítico y la hipovolemia pueden desencadenar una encefalopatía, que hay que detectar y corregir. Inicialmente debe restringirse o suprimirse la ingestión de proteínas dependiendo del grado de encefalopatía. Si se desarrolla una encefalopatía o hiperamonemia, se puede administrar lactulosa o rifamixina. La N-acetilcisteína no es eficaz para mejorar el pronóstico de los pacientes con insuficiencia hepática aguda no asociada con paracetamol.

El edema cerebral es una complicación extraordinariamente grave de la encefalopatía hepática que responde mal a medidas como la administración de corticoides y a la diuresis osmótica. Puede ser útil la monitorización de la presión intracranal para prevenir el edema cerebral intenso, mantener la presión de perfusión cerebral y establecer la idoneidad de un paciente para trasplante hepático.

El soporte hepático temporal continúa siendo evaluado en pacientes con insuficiencia hepática como medida transitoria hasta el trasplante hepático o la regeneración del hígado. Los sistemas no biológicos, esencialmente una forma de diálisis hepática con un dializado que contenga albúmina, y los dispositivos de soporte hepático biológico que implican la perfusión de la sangre del paciente a través de un cartucho que contiene líneas celulares hepáticas o hepatocitos de cerdo pueden depurar algunas toxinas, mejorar las anomalías bioquímicas del suero y, en algunos casos, mejorar la función neurológica, pero ha habido pocos datos de mejora de la supervivencia y son pocos los niños que han sido tratados con este método.

El trasplante ortotópico de hígado puede salvar la vida de pacientes en fase avanzada (III, IV) de coma hepático. Los alioinjertos de tamaño reducido y el trasplante a partir de donantes vivos son avances importantes en el tratamiento de lactantes con insuficiencia hepática. El trasplante hepático parcial auxiliar, ortotópico o heterotópico, es útil en un pequeño número de niños y en algunos casos ha permitido que se regenere el hígado original y pueda suspenderse la inmunosupresión. El trasplante ortotópico de hígado no debe hacerse en pacientes con insuficiencia hepática y disfunción neuromuscular secundaria a un trastorno mitocondrial, ya que es probable que tras la operación persista un deterioro neurológico progresivo.

PRONÓSTICO

Los niños con insuficiencia hepática aguda evolucionan mejor que los adultos. La mejoría de la supervivencia puede atribuirse a los cuidados intensivos esmerados y al trasplante de hígado en los casos necesarios. El estudio prospectivo más extenso del Pediatric Acute Liver Failure Study Group evaluó a 709 niños a los 21 días: el 50,3% de los pacientes sobrevivieron únicamente con cuidados de soporte, el 36,2% sobrevivieron tras el trasplante hepático y el 13,4% fallecieron. Un sistema de puntuación basado en valores máximos de bilirrubina sérica total, el TP y la concentración de amoníaco plasmático predijo la supervivencia sin trasplante. El pronóstico varía mucho según la causa de insuficiencia y la fase de la encefalopatía hepática. La tasa de supervivencia con cuidados de soporte puede ser de hasta el 90% en la sobredosis de paracetamol y en la infección fulminante por el virus de la hepatitis A. Por el contrario, solo cabe esperar la recuperación espontánea en el 40% de los pacientes con insuficiencia hepática causada por la forma idiopática (indeterminada) de insuficiencia hepática aguda o por enfermedad de Wilson de comienzo agudo. El pronóstico de recuperación espontánea también es malo en pacientes con déficits mitocondriales, síndromes hemofagocíticos, enfermedad por herpes simple y reacciones farmacológicas idiosincrásicas. En pacientes que llegan a la fase IV de coma (v. tabla 391.1), el pronóstico es muy malo. La herniación del tronco del encéfalo es la causa de muerte más común. Las complicaciones graves como sepsis, hemorragia profusa o insuficiencia renal aumentan la mortalidad. El pronóstico es especialmente malo en pacientes con necrosis hepática e insuficiencia multiorgánica.

Una edad inferior a 1 año, encefalopatía de estadio 4, un INR >4, un TP >90 s, una concentración baja de factor V y la necesidad de diálisis antes del trasplante se han asociado con una mayor mortalidad. La concentración sérica de bilirrubina antes del trasplante o la elevación de las enzimas hepáticas no son predictivas de supervivencia después del trasplante. Una concentración plasmática de amoníaco superior a 200 µmol/l se asocia con un riesgo de mortalidad 5 veces superior. Los niños con insuficiencia hepática aguda tienen mayor probabilidad de fallecer mientras se hallan en la lista de espera en comparación con los que tienen otros diagnósticos que requieren trasplante hepático. Debido a la gravedad de su enfermedad, la supervivencia a los 6 meses después del trasplante de hígado es de alrededor del 75% para la insuficiencia hepática aguda, una cifra significativamente menor que la tasa del 90% o mayor que se logra en niños con hepatopatía crónica. Los pacientes que se recuperan de una insuficiencia hepática fulminante solamente con cuidados de sostén no suelen desarrollar cirrosis o hepatopatía crónica. La anemia aplásica se da en alrededor del 10% de los niños con la forma

idiopática de insuficiencia hepática fulminante y suele ser mortal sin un trasplante de médula ósea. Los supervivientes a largo plazo presentan un CI y una capacidad visual espacial promedio, pero tienen deficiencias mayores que las esperadas de las habilidades motoras, la atención, la función ejecutiva y la calidad de vida relacionada con la salud.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 392

Enfermedades quísticas del hígado y las vías biliares

Frederick J. Suchy y Amy G. Feldman

Las lesiones quísticas del hígado se pueden encontrar inicialmente en lactantes o durante la infancia. La fibrosis hepática puede producirse también como parte de un defecto del desarrollo asociado (tabla 392.1). La nefropatía quística suele asociarse y determina con frecuencia la presentación clínica y el pronóstico. La práctica totalidad de las proteínas codificadas por genes

Tabla 392.1 Síndromes asociados con fibrosis hepática congénita

TRASTORNO	CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS
Nefropatía poliquística autosómica recesiva	Malformación de la placa ductal, síndrome de Caroli
Nefropatía poliquística autosómica dominante	Malformación de la placa ductal, síndrome de Caroli
Hepatopatía poliquística autosómica dominante	Raramente, insuficiencia cardiaca congestiva
Síndrome de Jeune	Distrofia torácica asfixiante, con displasia tubular renal quística, síndrome de Caroli
Síndrome de Joubert	Defectos del sistema nervioso central, malformaciones cardíacas
Síndrome COACH	Hipoplasia del vermis cerebeloso, oligofrenia, ataxia congénita, coloboma ocular y fibrosis hepática
Síndrome de Meckel-Gruber	Displasia renal quística, desarrollo anómalo de los conductos biliares con fibrosis, encefalocele posterior y polidactilia
Síndrome de glucoproteína deficiente en carbohidratos tipo 1b	Deficiencia de fosfomanosa isomerasa 1, diarrea crónica, enteropatía perdedora de proteínas
Síndrome de Ivemark tipo 2	Displasia renal-hepática-pancreática autosómica recesiva
Nefronoptisis tipo 3	Degeneración tapetoretiniana
Síndrome de Bardet-Biedl	Degeneración retiniana, obesidad, deformidades de las extremidades, hipogonadismo
Síndrome oral-facial-digital tipo 1	Hendiduras orales, hamartomas o quistes de la lengua, anomalías digitales, quistes pancreáticos
Síndromes diversos	Linfangiectasia intestinal, enterocolitis quística, síndrome de costilla corta (Beemer-Langer), osteocondrodisplasia

De Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors: *Liver disease in children*, ed 3, New York, 2014, Cambridge University Press, p. 713.

mutados en las enfermedades quísticas combinadas del hígado y del riñón se localizan, al menos parcialmente, en los cilios primarios de las células tubulares renales y en los colangiocitos.

Un quiste hepático solitario congénito (no parasitario) puede producirse en la infancia y en ocasiones se identifica en la ecografía prenatal. Puede haber distensión y dolor abdominales y es posible palpar una masa mal definida en el hipocondrio derecho. Lo mejor es no tratar estas lesiones benignas a menos que compriman las estructuras adyacentes o que se produzca una complicación, como una hemorragia intraquística. El tratamiento quirúrgico suele reservarse para los pacientes sintomáticos y los quistes que presentan un crecimiento progresivo.

QUISTES DEL COLEDOCO

Se trata de dilataciones congénitas del conducto colédoco que pueden causar obstrucción biliar progresiva y cirrosis biliar. Los tipos más frecuentes son los quistes cilíndricos (fusiformes) y esféricos (saculares) de los conductos extrahepáticos (v. tabla 392.1). Los quistes del colédoco se clasifican según el método de Todani (fig. 392.1). Los quistes del colédoco de tipo I son la variante más frecuente y consisten en una dilatación sacular o fusiforme del conducto colédoco. Los de tipo II son divertículos congénitos que protruyen desde el conducto colédoco. Los de tipo III o coledococeles consisten en una herniación del segmento intraduodenal del conducto colédoco en el duodeno. En los de tipo IVa, o **enfermedad de Caroli**, hay múltiples quistes intra y extrahepáticos. Los de tipo IVb solo afectan a conductos extrahepáticos. Los quistes hepáticos solitarios (tipo V) son muy raros.

La etiopatogenia de los quistes de colédoco sigue siendo incierta. En algunas publicaciones se ha sugerido que la unión de los conductos colédoco y pancreático antes de su entrada en el esfínter de Oddi permitiría el reflujo de enzimas pancreáticas hacia el conducto colédoco, lo que causa inflamación, debilitamiento localizado y dilatación del conducto. También se ha propuesto que un segmento estenótico congénito del árbol biliar es el causante de la elevación de la presión intraluminal y de la dilatación biliar proximal. Otras posibilidades son que los quistes de colédoco sean malformaciones del conducto homólogo o que ocurran como parte del cuadro de una enfermedad infecciosa, incluida la hepatitis neonatal y la atresia biliar.

Alrededor del 75% de los casos se producen durante la infancia. El lactante suele presentarse con ictericia colestásica; si la obstrucción biliar no se alivia puede producirse un desarrollo rápido de disfunción hepática grave, con ascitis y coagulopatía. Rara vez se palpa una masa abdominal. En niños mayores se encuentra la tríada clásica de dolor abdominal, ictericia y masa en menos del 33% de los pacientes. Puede haber síntomas de colangitis aguda (fiebre, dolor en el hipocondrio derecho, ictericia y leucocitosis). Se diagnostica mediante ecografía; con esta técnica se han detectado quistes en el periodo prenatal. La colangiografía con resonancia magnética es útil para la evaluación preoperatoria de la anatomía de los quistes de coléodo.

Los quistes del coléodo pueden evolucionar a un colangiocarcinoma, por lo que el tratamiento de elección es la escisión primaria del quiste y una coledocoyeyunostomía en Y de Roux. La evolución postoperatoria puede complicarse con colangitis recidivante o estenosis del punto de anastomosis. Se requiere un seguimiento a largo plazo para garantizar que no aparece una neoplasia maligna.

Nefropatía poliquística autosómica recesiva

La nefropatía poliquística autosómica recesiva (NPAR) se presenta predominantemente en la infancia (v. cap. 541.2). El aumento de tamaño en ambos riñones está causado por una dilatación generalizada de los túbulos colectores. El trastorno se asocia invariablemente con fibrosis hepática congénita (FHC) y diversos grados de ectasia de los conductos biliares, que se describen con detalle más adelante.

El gen de la nefropatía y hepatopatía poliquística (*PKHD1*), mutado en la NPAR, codifica una proteína denominada fibroquistina/poliductina, que se localiza en los cilios del dominio apical de las células colectoras renales y de los colangiocitos. El defecto primario en la NPAR puede ser una disfunción ciliar relacionada con la anomalía de esta proteína. La fibroquistina/poliductina parece desempeñar un papel en la regulación de la adhesión, repulsión y proliferación celular y/o la regulación y el mantenimiento de los túbulos colectores renales y los conductos biliares, pero se desconoce su papel exacto en el epitelio normal y en el quístico. La hepatopatía y la nefropatía son independientes y su gravedad es variable; no se explican por el tipo de mutación *PKHD1*. La variabilidad fenotípica entre los hermanos afectados

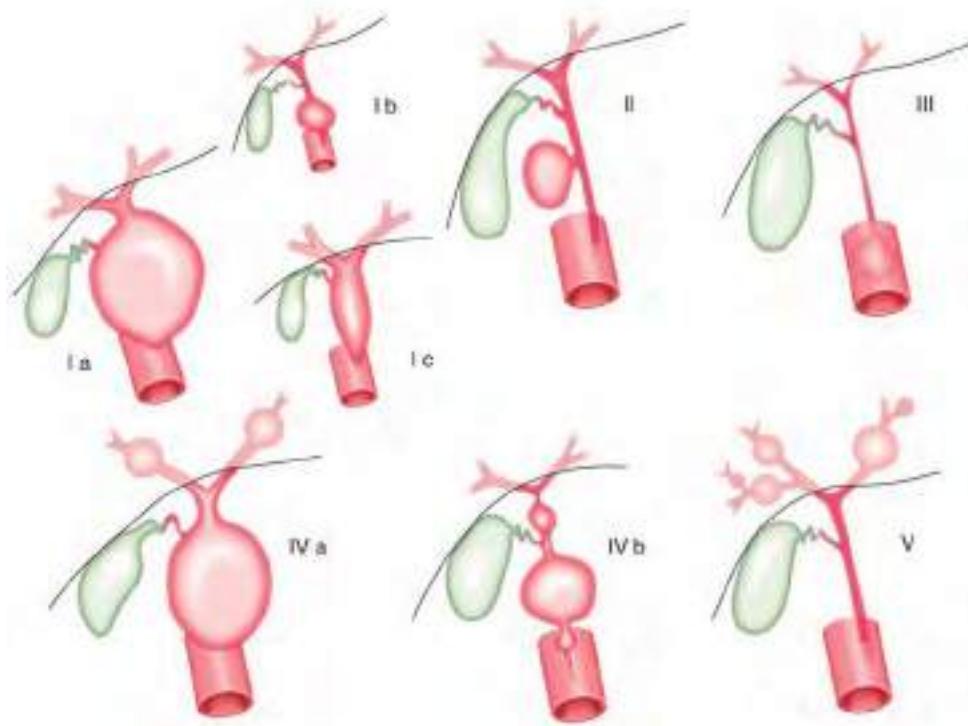


Fig. 392.1 Clasificación de Todani et al de los quistes del coléodo. Ia, tipo común; Ib, dilatación segmentaria; Ic, dilatación difusa; II, divertículo; III, coledococele; IVa, quistes múltiples (intra y extrahepáticos); IVb, quistes múltiples (extrahepáticos); V, dilataciones únicas o múltiples de los conductos intrahepáticos (enfermedad de Caroli). (De Savader SJ, Benenati JF, Venbrux AC, et al. Choledochal cysts: Classification and cholangiographic appearance. AJR Am J Roentgenol 1991;156:327-31.)

sugiere la importancia de genes modificadores, así como posiblemente factores ambientales.

En la NPAR los quistes se originan de expansiones ectásicas de los túbulos colectores y de los conductos biliares, que permanecen en continuidad con sus estructuras de origen. La NPAR suele presentarse al comienzo de la vida, a menudo poco después del nacimiento, y por lo general es más grave que la nefropatía poliquística autosómica dominante (NPAD). La ecografía fetal puede visualizar riñones ecogénicos de gran tamaño, descritos también como brillantes, con líquido amniótico escaso o ausente (oligohidramnios). Sin embargo, en muchos casos las características de la NPAR no se visualizan en la ecografía hasta el tercer trimestre o hasta después del parto.

Los pacientes con NPAR pueden morir en el periodo perinatal por insuficiencia renal o disgenesia pulmonar. Los riñones suelen estar muy aumentados de tamaño y ser disfuncionales. La insuficiencia respiratoria se produce por compresión torácica debida al gran engrosamiento de los riñones, a retención de líquidos o a hipoplasia pulmonar concomitante. Los hallazgos clínicos y anatopatológicos en una familia tienden a reproducirse conforme a un prototipo, pero hay cierta variabilidad en la gravedad del cuadro y su momento de presentación en la misma familia. En los pacientes que sobreviven a la etapa de lactancia debido a que tienen un genotipo renal más leve, la hepatopatía puede ser un componente destacado del trastorno. La hepatopatía en la NPAR se relaciona con una malformación congénita del hígado, con grados variables de fibrosis periportal, hiperplasia de conductos biliares, ectasia y disgenesia biliar. Los síntomas iniciales se relacionan con el hígado en el 26% de los pacientes. Esto se puede manifestar clínicamente como una dilatación quística variable del árbol biliar intrahepático con fibrosis hepática congénita. La fibrosis hepática congénita y la enfermedad de Caroli probablemente se deben a una anomalía de la remodelación de la placa ductal embrionaria del hígado. La **malformación de la placa ductal** se refiere a la persistencia de un exceso de estructuras embrionarias de los conductos biliares en los tractos portales. Los pacientes con NPAR que presentan colangitis recidivantes o complicaciones de la hipertensión portal pueden requerir un trasplante combinado de hígado y riñón.

Dilatación quística de los conductos biliares intrahepáticos (enfermedad/síndrome de Caroli)

En la enfermedad de Caroli, existe una ectasia aislada o una dilatación segmentaria no obstructiva de los conductos intrahepáticos de mayor calibre. El síndrome de Caroli es la variante más frecuente, en la que las malformaciones de los conductos biliares de pequeño calibre se asocian con fibrosis hepática congénita. Una dilatación sacular congénita puede afectar a varios segmentos de los conductos biliares intrahepáticos; los conductos dilatados están tapizados por epitelio cúbico y se continúan con el sistema principal de conductos, que suele ser normal. Los quistes del colédoco también se han asociado con la enfermedad de Caroli. La dilatación de los conductos biliares produce estancamiento de la bilis y formación de barro biliar y cálculos intraductales. Hay una notable predisposición a la colangitis ascendente, que puede agravarse por la formación de cálculos en el interior de los conductos biliares patológicos.

Los pacientes afectados suelen tener síntomas de colangitis aguda en la infancia o como adultos jóvenes. Aparece fiebre, dolor abdominal, ictericia leve y prurito, además de palparse un hígado ligeramente aumentado de tamaño y doloroso. Durante los episodios de infección aguda se puede observar elevación de la actividad de la fosfatasa alcalina, del nivel de bilirrubina directa y leucocitosis. En pacientes con enfermedad de Caroli las características clínicas pueden deberse a una combinación de episodios recidivantes de colangitis, que reflejan las anomalías de los conductos intrahepáticos, con hemorragia por hipertensión portal causada por fibrosis hepática. La ecografía muestra los conductos intrahepáticos dilatados, pero el diagnóstico definitivo y la extensión de la enfermedad deben precisarse mediante colangiografía transhepática percutánea, endoscópica o por resonancia magnética.

La colangitis y la sepsis se deberían tratar con los antibióticos adecuados. Los cálculos pueden requerir cirugía. La hepatectomía parcial puede ser curativa en casos raros en que la enfermedad quística está confinada a un solo lóbulo. El pronóstico es reservado, en gran parte por la dificultad para controlar la colangitis y la litiasis biliar, y por el riesgo significativo de que se desarrolle colangiocarcinoma.

Fibrosis hepática congénita

La FHC suele asociarse con la NPAR y se caracteriza en términos anatopatológicos por fibrosis difusa periportal y perilobular de bandas anchas, que contienen estructuras similares a conductos biliares distorsionados y que a menudo comprimen o incorporan venas centrales o sublobulillares (v. tabla 392.1). Se aprecian islotes de parénquima hepático con una forma

irregular que contienen hepatocitos de aspecto normal. Se ha establecido una asociación entre la enfermedad de Caroli y los quistes de colédoco. La mayoría de los pacientes tiene nefropatía, sobre todo una NPAR, y rara vez nefronoptosis. También hay FHC como parte del síndrome COACH (hipoplasia del vérnix cerebeloso, oligofrenia, ataxia congénita, coloboma y fibrosis hepática). Se ha descrito FHC en niños con un trastorno congénito de la glucosilación causado por mutaciones del gen codificador de la fosfomanosasa isomerasa (v. cap. 105.6).

Se han definido varias formas clínicas de fibrosis hepática congénita: hipertensiva portal (la más frecuente), colangítica, mixta y latente. El comienzo del trastorno suele ser en la infancia, con hepatoesplenomegalia o hemorragia secundaria a hipertensión portal. Un estudio reciente ha observado que la esplenomegalia, como marcador de hipertensión portal, es de aparición precoz y se encontró en el 60% de los niños menores de 5 años.

Puede haber colangitis, ya que estos pacientes presentan alteraciones de las vías biliares incluso sin enfermedad de Caroli. La función hepatocelular suele estar bien conservada. Los niveles de aminotransferasas y bilirrubina suelen ser normales en ausencia de colangitis y coledocolitis; la actividad de la fosfatasa alcalina sérica puede estar ligeramente elevada. El nivel sérico de albúmina y el tiempo de protrombina son normales. La biopsia hepática raramente es necesaria para establecer el diagnóstico, en especial en los pacientes con nefropatía evidente.

El tratamiento de este trastorno se debe enfocar al control de la hemorragia causada por varices esofágicas y el tratamiento antibiótico enérgico de la colangitis. Los ocasionales episodios de hemorragia leve pueden tratarse con escleroterapia endoscópica o ligadura con banda elástica de las varices. Tras hemorragias más graves, la anastomosis portocava puede aliviar la hipertensión portal. El pronóstico puede mejorar mucho mediante una intervención de derivación, pero la supervivencia en algunos pacientes puede verse limitada por la insuficiencia renal.

NEFROPATÍA POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE

La NPAD (v. cap. 541.3) es la nefropatía quística hereditaria más frecuente y afecta a 1/1.000 nacidos vivos. Se caracteriza por el desarrollo progresivo de quistes renales, engrosamiento de estos y una serie de manifestaciones extrarrenales. La expresión clínica de la enfermedad tiene un alto grado de variabilidad intra- e interfamiliar.

La NPAD está causada por la mutación en uno de dos genes, *PKD1* o *PKD2*, que suponen el 85-90% y el 10-15% de los casos, respectivamente. Las proteínas codificadas por estos genes, poliquistina 1 y poliquistina 2, se expresan en las células de los túbulos renales y en los colangiocitos. La poliquistina 1 funciona como mecanosensor en los cilios, detectando el movimiento del líquido a través de los túbulos y transmitiendo la señal a través de la poliquistina 2, que actúa como canal del calcio.

Los quistes dilatados, no comunicantes, son los observados con mayor frecuencia. La NPAD raramente se asocia con otras lesiones hepáticas, como malformación de la placa ductal, fibrosis hepática congénita y microhamartomas biliares (los denominados complejos de von Meyenburg). Alrededor del 50% de los pacientes con insuficiencia renal tiene quistes hepáticos demostrables que derivan del tracto biliar, pero sin continuidad con él. Los quistes hepáticos aumentan con la edad. En un estudio, la prevalencia de los quistes hepáticos en los pacientes de 15-24 años era del 58%. El origen de los quistes hepáticos parece estar influido por los estrógenos. Aunque la frecuencia de aparición de quistes es similar en ambos sexos, el desarrollo de grandes quistes hepáticos es en gran parte una complicación propia de mujeres. Los quistes hepáticos a menudo son asintomáticos, pero pueden causar dolor y, en ocasiones, complicarse con hemorragia, infección, ictericia por compresión de los conductos biliares, hipertensión portal con varices hemorrágicas u obstrucción del flujo venoso de salida por compresión mecánica de las venas hepáticas, lo que da lugar a hepatomegalia dolorosa y ascitis exudativa. Puede producirse un colangiocarcinoma. Los aneurismas de arterias cerebrales asociados con la enfermedad pueden causar hemorragia subaracnoidea.

Algunos pacientes con hepatopatía poliquística muy sintomática y anatomía patológica favorable pueden beneficiarse de la resección o fenestración del hígado. Puede ser necesario tener que realizar un trasplante combinado de hígado y riñón. Existen numerosos datos sobre el papel del monofosfato cíclico de adenosina en la proliferación epitelial y la secreción de fluidos en la enfermedad quística hepática y renal experimental. Varios ensayos clínicos en adultos han demostrado que los análogos de la somatostatina pueden detener la expansión del quiste hepático al bloquear la generación de monofosfato cíclico de adenosina inducida por secretina y la secreción de fluidos por los colangiocitos.

HEPATOPATÍA POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE

La hepatopatía poliquística autosómica dominante es una entidad clínica y genética distinta en la que se desarrollan múltiples quistes y no se asocian con nefropatía quística. Los quistes hepáticos surgen del tracto biliar, pero no se continúan con él. Las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia que los varones, y los quistes suelen aumentar de tamaño durante el embarazo. Los quistes rara vez se identifican en niños. Las complicaciones quísticas se relacionan con los efectos de compresión local, infección, hemorragia o rotura. Los genes asociados con la hepatopatía poliquística autosómica dominante son *PRKCSH* y *SEC63*, que codifican la hepatocistina y Sec63, respectivamente. La hepatocistina es un sustrato adK-H de proteína cinasa C, que interviene en el plegamiento y maduración apropiados de las glucoproteínas. Se ha localizado en el retículo endoplásmico. El gen *SEC63* codifica la proteína SEC63P, que es un componente de la maquinaria de translocación de proteínas en el retículo endoplásmico.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Tabla 393.1

Afecciones asociadas a hidropesía de la vesícula biliar

Colelitiasis
Colecistitis
Enfermedad de Kawasaki
Faringitis estreptocócica
Infección estafilocócica
Leptospirosis
Ascarisis
Oxiuros
Crisis drepanocítica
Fiebre tifoidea
Talasemia
Nutrición parenteral total
Ayuno prolongado
Hepatitis vírica
Sepsis
Púrpura de Henoch-Schönlein
Adenitis mesentérica
Enterocolitis necrotizante

las paredes de la vesícula muestra edema e inflamación leve. Los cultivos de bilis suelen ser estériles.

COLECISTITIS Y COLELITIASIS

La colecistitis alitiásica aguda, que suele ser de origen infeccioso, es infrecuente en niños. Los agentes patógenos suelen ser estreptococos (grupos A y B), microorganismos gramnegativos, sobre todo *Salmonella* y *Leptospira interrogans*, así como por varias infecciones víricas (hepatitis A, virus de Epstein-Barr [VEB] y citomegalovirus). Puede encontrarse una infestación parasitaria por *Ascaris* o *Giardia lamblia*. La colecistitis alitiásica puede asociarse a un traumatismo abdominal o quemaduras, o a una enfermedad sistémica grave, como leucemia, hepatopatía terminal y vasculitis sistémica.

Las características clínicas consisten en dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho, náuseas, vómitos, fiebre e ictericia. En el hipocondrio derecho hay defensa y dolor. La ecografía muestra una vesícula dilatada y con paredes gruesas, sin cálculos. La actividad de la fosfatasa alcalina sérica y el nivel de bilirrubina directa están elevados. La leucocitosis es habitual.

Los pacientes pueden recuperarse con tratamiento de la infección sistémica y biliar. Dado que la vesícula biliar puede volverse gangrenosa, es útil la ecografía diaria en la monitorización de la distensión de la vesícula biliar y del grosor de la pared. La colecistectomía es necesaria en pacientes que no consiguen mejorar con el tratamiento conservador. La colectomía-drenaje es un planteamiento alternativo en los pacientes en estado crítico.

La colelitiasis es relativamente rara en niños por lo demás sanos y es más habitual en pacientes con diversas condiciones predisponentes (tabla 393.2). En raras ocasiones, se detectan cálculos de la vesícula biliar mediante ecografía en el feto, pero suelen ser asintomáticos y se resuelven de forma espontánea durante el primer año de vida. En un estudio ecográfico de 1.570 niños (6-19 años) la prevalencia global de litiasis de la vesícula biliar fue del 0,13% (0,27% en niñas). En publicaciones más antiguas, se observó de forma constante que más del 70% de los cálculos biliares eran de tipo pigmentario, un 15-20% eran cálculos de colesterol y el resto estaban compuestos de una mezcla de colesterol, matriz orgánica y bilirrubinato de calcio. Los cálculos de pigmento negro, compuestos sobre todo de bilirrubinato de calcio y de matriz glucoproteica, son una complicación frecuente de las anemias hemolíticas crónicas. Sin embargo, debido a la obesidad, los cálculos de colesterol predominan en la infancia, mientras que el número de pacientes con cálculos biliares asociados a anemia hemolítica ha permanecido estable.

Los cálculos de pigmento pardo se forman sobre todo en lactantes como consecuencia de infección del tracto biliar. La bilirrubina no conjugada es el componente predominante, formado por una elevada actividad β -glucuronidasa de la bilis infectada. Los cálculos de colesterol están compuestos puramente de colesterol o contienen más del 50% de colesterol junto con una matriz glucoproteica de mucina y bilirrubinato de calcio. También se han descrito en niños cálculos de carbonato de calcio.

Los pacientes con enfermedad hemolítica (incluida la anemia drepanocítica, talasemias y enzimopatías de los eritrocitos) y enfermedad de Wilson tienen mayor riesgo de colelitiasis por pigmento negro. En la anemia drepanocítica pueden formarse cálculos pigmentarios antes de los 4 años de

Capítulo 393

Enfermedades de la vesícula biliar

Frederick J. Suchy y Amy G. Feldman

La incidencia de patologías de la vesícula biliar, sobre todo colelitiasis y disinesia biliar, ha aumentado en la infancia y se ha asociado con un aumento del número de colecistectomías.

MALFORMACIONES

La ausencia congénita de vesícula biliar afecta a alrededor del 0,1% de la población. La hipoplasia o carencia de vesícula biliar puede asociarse con atresia biliar extrahepática o fibrosis quística. La duplicación de la vesícula biliar es rara. La ectopia de la vesícula puede producirse con una situación de esta en posición transversa, intrahepática, izquierda o posterior. La vesícula biliar multitabicada, que se caracteriza por la presencia de múltiples tabiques que dividen su luz, es otra anomalía congénita infrecuente de este órgano.

HIDROPESIÁ AGUDA

En la tabla 393.1 se enumeran las condiciones asociadas con hidropesía de la vesícula biliar.

En lactantes y niños puede producirse una distensión aguda de la vesícula biliar no litiasica y no inflamatoria. Se define por la ausencia de cálculos, infección bacteriana o anomalías congénitas del sistema biliar. El trastorno puede presentarse en infecciones agudas y en la enfermedad de Kawasaki, aunque a menudo no se logra identificar la causa. La hidropesía de la vesícula biliar también puede aparecer en pacientes con nutrición parenteral prolongada, presumiblemente por ectasia de la vesícula durante el periodo de ayuno. Este trastorno se diferencia de la colecistitis alitiásica por la ausencia de un proceso inflamatorio significativo y por el pronóstico, que suele ser benigno.

Los pacientes suelen tener dolor en el hipocondrio derecho, con una masa palpable. Puede haber fiebre, vómitos e ictericia, que suelen asociarse con enfermedad sistémica como infección por estreptococos. La ecografía muestra una vesícula muy distendida, sin aumento de la densidad ecogénica ni dilatación del árbol biliar. La hidropesía aguda suele tratarse de modo conservador con atención en los cuidados de soporte y en el tratamiento de la enfermedad intercurrente; rara vez se requiere la colecistotomía y el drenaje. La resolución espontánea y la normalización de la función de la vesícula suelen producirse tras un periodo de varias semanas. En caso de requerirse la laparotomía se encuentra una vesícula grande, edematosas, que contiene bilis blanca, amarilla o verde. En ocasiones se observa obstrucción del conducto biliar por adenopatías mesentéricas. En caso de vesícula gangrenosa está indicada la colecistectomía. El examen anatomopatológico de

Tabla 393.2 Afecciones asociadas a colelitiasis

Enfermedad hemolítica crónica (anemia drepanocítica, esferocitosis, talasemia, enfermedad de Gilbert)
Resección o enfermedad del íleon
Fibrosis quística
Cirrosis
Colestasis
Enfermedad de Crohn
Obesidad
Resistencia a la insulina
Nutrición parenteral prolongada
Prematuridad con complicaciones médicas o quirúrgicas
Ayuno prolongado o rápida disminución de peso
Tratamiento de cáncer infantil
Cirugía abdominal
Embarazo
Sepsis
Colestasis intrahepática familiar progresiva genética (<i>ABCB4</i> , <i>ABCG5/G8</i>)
Cefalosporinas

edad y se han detectado en el 17-33% de pacientes con edades comprendidas entre 2 y 18 años. La variación genética en el promotor de uridina difosfato-glucuronil-transferasa 1A1 (los genotipos [TA]7/[TA]7 y [TA]7/[TA]8) subyace en el **síndrome de Gilbert**, una forma crónica relativamente común de hiperbilirrubinemia no conjugada, y es un factor de riesgo de formación de cálculos pigmentarios en la drepanocitosis.

La cirrosis y la colestasis crónica también aumentan el riesgo de cálculos biliares pigmentarios. Los lactantes prematuros con drepanocitosis pueden tener también cálculos biliares; su tratamiento suele resultar complicado debido a factores como resección intestinal, enterocolitis necrosante, nutrición parenteral prolongada sin alimentación enteral, colestasis, transfusiones de sangre frecuentes y uso de diuréticos. La colelitiasis en niños prematuros con frecuencia es asintomática y se podría resolver de forma espontánea. Se han encontrado cálculos de pigmento pardo en lactantes con ictericia obstructiva e infección de los conductos biliares intra- y extrahepáticos. Estos cálculos suelen ser radiotransparentes debido a su menor contenido en fosfato y carbonato de calcio y a una mayor cantidad de colesterol que en los cálculos de pigmento negro. El déficit de MDR3 causado por mutaciones *ABCB4* es un síndrome colestásico relacionado con la alteración de la excreción de fosfolípidos biliares. Se asocia con colelitiasis sintomática y recurrente. Los pacientes pueden presentar litiasis intrahepática, barro biliar o microlitiasis en el árbol biliar.

La obesidad desempeña un papel cada vez más importante como factor de riesgo de colelitiasis por colesterol en niños, especialmente en niñas adolescentes. Los cálculos de colesterol también se encuentran en niños con trastornos de la circulación enterohepática de los ácidos biliares, incluidos pacientes con enfermedad ileal y malabsorción de ácidos biliares, como los sometidos a resección ileal, pacientes con enfermedad de Crohn y fibrosis quística. En estos enfermos también puede haber cálculos pigmentarios.

La formación de cálculos de colesterol se debe a un exceso de colesterol relacionado con la capacidad de transporte de este por las micelas de la bilis. La sobresaturación de la bilis con colesterol, que conduce a la formación de cristales y cálculos, podría deberse a la disminución de la concentración de ácidos biliares o al aumento de la concentración de colesterol en la bilis. Otros factores desencadenantes que pueden ser importantes en la formación de litiasis son la estasis de la vesícula biliar o la presencia en la bilis de mucoproteínas anómalas o pigmentos biliares que podrían servir de matriz para la cristalización del colesterol.

El empleo prolongado de ceftriaxona (una cefalosporina de tercera generación) en dosis altas se ha asociado con la formación de precipitados de sal de calcio-ceftriaxona (*seudolithiasis biliar*) en la vesícula biliar. El barro biliar o la colelitiasis pueden detectarse en más del 40% de los niños tratados con ceftriaxona durante al menos 10 días. En casos infrecuentes los niños se vuelven ictericos y tienen dolor abdominal; los precipitados suelen resolverse espontáneamente varios meses después de la suspensión del medicamento.

La colelitiasis aguda o crónica a menudo se asocia con colelitiasis. La forma aguda puede precipitarse por la impactación de un cálculo en el conducto cístico. La proliferación de bacterias en el interior de la luz vesicular obstruida puede contribuir al proceso y causar sepsis biliar. La colelitiasis calculosa crónica es más frecuente. Puede desarrollarse de forma insidiosa o seguir a varios episodios de colecistitis aguda. El epitelio de la vesícula biliar suele presentar ulceraciones y cicatrices.

Más del 50% de los pacientes con cálculos biliares presentan síntomas y el 18% sufren complicaciones como primer signo de la existencia de colelitiasis, como pancreatitis, coledocolitiasis o colecistitis aguda por litiasis. La característica clínica fundamental de la colelitiasis es el dolor abdominal recurrente, que a menudo es cólico y localizado en el hipocondrio derecho. Los niños mayores pueden tener intolerancia a los alimentos grasos; la colecistitis aguda se caracteriza por fiebre, dolor en el hipocondrio derecho y a menudo masa palpable. La ictericia es más frecuente en niños que en adultos. El dolor puede irradiarse a la región subescapular derecha. Una radiografía abdominal simple puede revelar la presencia de cálculos opacos, pero los cálculos radiotransparentes no se ven; por tanto, la ecografía es el método de elección para detectar los cálculos. La gammagrafía hepatobiliar es un complemento útil para demostrar la colecistitis cuando no se visualiza la vesícula biliar.

Las pruebas de laboratorio pueden mostrar una elevación de la concentración de las aminotransferasas, leucocitos y una hiperbilirrubinemia leve. Unas elevaciones marcadas de la bilirrubina directa, la fosfatasa alcalina o la GGT obligan a realizar una evaluación precoz de una colecolitiasis.

Los pacientes con colecistitis y fiebre persistente o sospecha de obstrucción deberían hospitalizarse y se les debería administrar antibióticos. La colecistectomía es curativa. La colecistectomía laparoscópica se efectúa de rutina en lactantes y niños sintomáticos con colelitiasis. Los cálculos del conducto colédoco son inusuales en niños, están presentes en el 2-6% de las colelitiasis y a menudo se asocian con ictericia obstructiva y pancreatitis. Sin embargo, se debe realizar una colangiografía quirúrgica en el momento de la cirugía para detectar cálculos no sospechados del conducto colédoco. La colangiografía endoscópica retrógrada con extracción de los cálculos del conducto colédoco es una opción antes de la colecistectomía laparoscópica en los niños mayores y adolescentes.

Los pacientes asintomáticos con colelitiasis plantean un problema terapéutico más difícil. Los estudios en adultos indican un intervalo de tiempo de más de una década entre la formación inicial de un cálculo biliar y el desarrollo de los síntomas. Se ha descrito la resolución espontánea de la colelitiasis en lactantes y en niños. Sin embargo, si se difiere la cirugía en cualquier paciente, se debe aconsejar a los padres sobre los signos y síntomas compatibles con colecistitis u obstrucción del conducto colédoco por un cálculo biliar. En los pacientes con hemólisis crónica o enfermedad ileal puede efectuarse la colecistectomía al mismo tiempo que otro procedimiento quirúrgico. Dado que la cirugía laparoscópica puede efectuarse con seguridad en niños con drepanocitosis, la colecistectomía programada se realiza con más frecuencia en el momento del diagnóstico de la colelitiasis, antes de que se desarrollen los síntomas o las complicaciones. En casos asociados con hepatopatía, obesidad intensa o fibrosis quística, el riesgo quirúrgico de colecistectomía puede ser sustancial, de modo que es preciso sopesar cuidadosamente los riesgos y los beneficios de la operación.

DISCINESIA BILIAR

La discinesia biliar es un trastorno de la motilidad del tracto biliar que puede causar un cólico biliar en niños, a menudo con náuseas e intolerancia a los alimentos grasos, pero los síntomas pueden solaparse con los del dolor abdominal funcional. No se observan cálculos biliares en las pruebas de imagen. La disfunción del esfínter de Oddi puede ser una variante que se puede manifestar con dolor abdominal crónico y pancreatitis recidivante. El diagnóstico se basa en una gammagrafía con colecistocinina-ácido diisopropil iminodiacético o en una ecografía tras una comida grasa que muestre una fracción de eyeción de la vesícula biliar inferior al 35%. También puede observarse la reproducción del dolor al administrar colecistocinina, así como la ausencia de llenado de la vesícula biliar en una exploración ecográfica por lo demás normal. Aunque la colecistectomía laparoscópica se realiza en muchos pacientes con este trastorno, la mejora sintomática a corto y largo plazo es muy variable.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 394

Hipertensión portal y varices

Amy G. Feldman y Frederick J. Suchy

La hipertensión portal, definida como una elevación de la presión portal $>10-12$ mmHg o un gradiente de presión venosa hepática >4 mmHg, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños con hepatopatía. La hipertensión portal se produce cuando existe un aumento de la resistencia portal o del flujo sanguíneo a través del sistema portal. Cuando existe hipertensión portal, los niños pueden desarrollar varices, esplenomegalia, ascitis y hemorragia digestiva.

ETIOLOGÍA

La hipertensión portal puede deberse a una obstrucción del flujo portal en cualquier punto a lo largo del sistema venoso portal (pre, intra o posthepático). En la tabla 394.1 se enumeran los trastornos asociados con hipertensión portal.

La **trombosis de la vena porta** es la causa más frecuente de hipertensión portal extrahepática. Puede ocurrir a cualquier nivel de la vena porta. En los neonatos, la trombosis de la vena porta puede producirse por una infección umbilical (onfalitis) con o sin antecedentes de cateterismo de la vena umbilical, deshidratación y/o sepsis. Entre las anomalías del desarrollo infrecuentes que producen hipertensión portal extrahepática, se incluyen la agenesia, atresia, estenosis o membranas de la vena porta. En los niños mayores, la trombosis de la vena porta puede deberse a infección intraabdominal (apendicitis, peritonitis, pancreatitis), enfermedad inflamatoria intestinal, colangitis esclerosante primaria o infección biliar. La trombosis de la vena porta también se asocia a estados de hipercoagulabilidad, como deficiencias del factor V Leiden, de proteína C o de proteína S. La vena porta puede ser reemplazada por restos fibrosos o contener un trombo organizado. Al menos la mitad de los casos registrados no tienen causa conocida. Es poco frecuente que la hipertensión presinusoidal se deba a un aumento del flujo en el sistema portal a consecuencia de una fistula arteriovenosa congénita o adquirida.

Tabla 394.1 Causas de hipertensión portal

HIPERTENSIÓN PORTAL EXTRAHEPÁTICA

- Agenesia, atresia, estenosis de la vena porta
- Trombosis o transformación cavernosa de la vena porta
- Trombosis de la vena esplénica
- Aumento del flujo portal
- Fistula arteriovenosa

HIPERTENSIÓN PORTAL INTRAHEPÁTICA

- Enfermedad hepatocelular
- Hepatitis vírica aguda y crónica
- Cirrosis
- Fibrosis hepática congénita
- Enfermedad de Wilson
- Deficiencia de α_1 -antitripsina
- Glucogenosis tipo IV
- Hepatotoxicidad
- Metotrexato
- Nutrición parenteral
- Enfermedad del tracto biliar
- Atresia biliar extrahepática
- Fibrosis quística
- Quiste del colédoco
- Colangitis esclerosante
- Hipoplásia de vías biliares intrahepáticas
- Hipertensión portal idiopática
- Obstrucción postsinusoidal
- Síndrome de Budd-Chiari
- Enfermedad venooclusiva

Las causas intrahepáticas de hipertensión portal son numerosas. La causa más frecuente de hipertensión portal infantil es la **cirrosis**, que tiene muchas etiologías conocidas, como la atresia biliar, la hepatitis autoinmune, la hepatitis vírica crónica y las hepatopatías metabólicas, como la deficiencia de α_1 -antitripsina, la enfermedad de Wilson, la glucogenosis tipo IV, la intolerancia hereditaria a la fructosa y la fibrosis quística.

También puede contribuir la infiltración portal por células malignas o granulomas. Se ha descrito una forma idiopática de hipertensión portal caracterizada por esplenomegalia, hiperesplenismo e hipertensión portal sin oclusión de las venas porta o esplénica ni enfermedad hepática evidente. En algunos pacientes se ha observado fibrosis portal no cirrótica.

Durante la infancia también se observan causas postsinusoidales de hipertensión portal. El **síndrome de Budd-Chiari** se produce por obstrucción de venas hepáticas en cualquier punto entre las venas hepáticas eferentes y la entrada de la vena cava inferior en la aurícula derecha. En la mayoría de los casos no se logra encontrar una causa específica, pero puede producirse trombosis por estados de hipercoagulabilidad hereditarios y adquiridos (deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C o S, mutaciones del factor V Leiden o de protrombina, hemoglobinemias paroxísticas nocturnas, embarazo, anticonceptivos orales) y pueden complicar neoplasias hepáticas o metastásicas, collagenosis vascular, infecciones y traumatismos. Otras causas del síndrome de Budd-Chiari son el síndrome de Behcet, enfermedad inflamatoria intestinal, aspergilosis, tratamiento con dacarbazine, síndromes autoinflamatorios/fiebre recidivante y membranas en la vena cava inferior.

El **síndrome de obstrucción sinusoidal** (enfermedad venooclusiva) es la causa más frecuente de obstrucción de la vena hepática en niños, donde se ocluyen las vénulas hepáticas centrolobulares o sublobulares. El trastorno se produce con más frecuencia en trasplantados de médula ósea tras la irradiación corporal total con o sin los fármacos citotóxicos, pero también se puede observar en pacientes que reciben azatioprina, mercaptopurina, tioguanina y en los que toman remedios fitoterápicos que contienen alcaloides pirrolizídicos.

FISIOPATOLOGÍA

La principal anomalía hemodinámica en la hipertensión portal es el aumento de la resistencia al flujo sanguíneo portal, que se produce tanto si la resistencia tiene una causa intrahepática (p. ej., cirrosis), como si se debe a una obstrucción de la vena porta. La derivación portosistémica debería descomprimir el sistema portal y reducir por ello la presión portal de forma significativa. Sin embargo, a pesar de la aparición de numerosas colaterales que derivan la sangre portal hacia las venas sistémicas, la hipertensión portal se mantiene por un aumento global del flujo venoso portal. Se consigue una circulación hiperdinámica mediante taquicardia, aumento del gasto cardíaco, disminución de la resistencia vascular sistémica y mayor dilatación esplánica. En conjunto, el aumento del flujo portal probablemente contribuye a una elevación de la presión transmural de las varices. Dicho aumento se debe a la contribución del flujo hepático y colateral; sin embargo, el flujo sanguíneo portal real que llega al hígado está reducido. También es probable que la disfunción hepatocelular y el cortocircuito portosistémico induzcan la producción de diversos factores humorales que causan vasodilatación y aumento del volumen plasmático.

Muchas complicaciones de la hipertensión portal pueden atribuirse a la aparición de una circulación colateral significativa. Los vasos colaterales pueden formarse en zonas donde el epitelio absorvente se une al estratificado, sobre todo en el esófago y la región anorrectal. Las colaterales submucosas superficiales, en especial las del esófago y el estómago, y en menor grado las del duodeno, el colon y el recto, son propensas a romperse y sangrar con el aumento de la presión. En la hipertensión portal la vascularización del estómago también es anómala y muestra notables comunicaciones arteriovenosas subcutáneas entre la muscular de la mucosa y los precapilares y venas dilatadas. La lesión resultante, una ectasia vascular que se ha denominado *gastropatía congestiva*, conlleva un riesgo significativo de hemorragia gástrica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hemorragia es la presentación más habitual de la hipertensión portal en la infancia. En series amplias de niños con hipertensión portal, el 66% presentaba hematemesis o melenas, en la mayoría de los casos por rotura de una variz esofágica. En menos ocasiones, los pacientes sangran por una gastropatía portal, ectasia del antró gástrico o varices estomales, intestinales o anorrectales. El riesgo de una primera hemorragia en niños con cirrosis es del 22%, pero aumenta al 38% en caso de varices conocidas a lo largo

de un periodo de 5 años. El 15-25% de los niños con atresia biliar tienen una hemorragia en el seguimiento a largo plazo. La edad de la primera hemorragia depende de la etiología subyacente de la hipertensión portal. La hemorragia, sobre todo en niños con obstrucción de la vena porta, puede desencadenarse por enfermedades febres intercurrentes leves. El mecanismo a menudo no queda claro; es posible que el ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos contribuyan a dañar la integridad de una mucosa gástrica congestionada o interfieran en la función de las plaquetas. La tos durante una enfermedad respiratoria también puede aumentar la presión en el interior de las varices.

La esplenomegalia es el segundo hallazgo más frecuente en los niños con hipertensión portal y puede descubrirse inicialmente en una exploración física rutinaria. Dado que más de la mitad de los pacientes con obstrucción de la vena porta no presentan hemorragia hasta los 6 años de edad, se debería tener en cuenta una hepatopatía subyacente en cualquier niño con esplenomegalia, sobre todo si existen citopenias asociadas. La mayoría de los niños con esplenomegalia están asintomáticos.

La ascitis es el signo de presentación de la hipertensión portal en el 7-21% de los niños. Se puede desarrollar en cualquier momento con cirrosis o si existe una obstrucción de la vena porta de comienzo reciente. Los niños con hipertensión portal también pueden presentar retraso del crecimiento, encefalopatía hepática mínima y alteración de la calidad de vida. Algunos desarrollan una **biliopatía hipertensiva portal**, en la que se produce una obstrucción de la vena porta debido a la compresión externa de los conductos biliares por la transformación cavernosa de la vena porta.

Los niños con hipertensión portal también pueden desarrollar complicaciones pulmonares, como **síndrome hepatopulmonar (SHP)** e **hipertensión portopulmonar (HT-PP)**. El SHP se define como un defecto de oxigenación arterial inducido por dilatación microvascular intrapulmonar, consecuencia de la liberación a la circulación venosa de diversas moléculas vasoactivas endógenas, como la endotelina 1 y el óxido nítrico. El SHP se produce en ≥10% de los pacientes con hipertensión portal. Los pacientes con SHP pueden presentar disnea, cianosis, acropaquias y arañas vasculares. La HT-PP se define por una presión arterial pulmonar mayor de 25 mmHg en reposo o una presión telediastólica ventricular izquierda menor de 15 mmHg. Los pacientes con HT-PP se presentan en la mayoría de los casos con disnea de esfuerzo. Desde el punto de vista histológico, estos pacientes tienen una arteriopatía pulmonar con fibrosis laminar de la íntima.

DIAGNÓSTICO

En pacientes con diagnóstico de hepatopatía crónica o bajo sospecha de obstrucción de la vena porta, un ecografista experto debería ser capaz de demostrar la permeabilidad de dicha vena y el uso de ecografía Doppler permite comprobar la dirección del flujo en el sistema portal. El patrón de flujo se correlaciona con la gravedad de la cirrosis y la encefalopatía. Es más probable que la inversión del flujo de sangre de la vena porta (hepatofugo) se asocie con hemorragia por varices. La ecografía también es eficaz para detectar la existencia de varices esofágicas. Otra característica destacada de la obstrucción extrahepática de la vena porta es la denominada transformación cavernosa de esta, en la cual se forma un amplio complejo de pequeños vasos colaterales en el sistema venoso paracolediano y epicolediano para evitar el paso por la obstrucción. Otras técnicas de imagen, a menudo menos necesarias, también contribuyen a definir la anatomía de la vena porta; la TC con contraste y la angiografía por resonancia magnética aportan una información similar a la de la ecografía. La arteriografía selectiva del eje celíaco, la arteria mesentérica superior y la vena esplénica pueden ser útiles para dibujar un mapa exacto de la anatomía vascular extrahepática, que no es necesario para el diagnóstico, pero puede ser útil para planificar la descompresión quirúrgica de la hipertensión portal. El recuento plaquetario, la longitud del bazo medida por ecografía y la albúmina sérica son los mejores factores predictivos no invasivos para el diagnóstico de hipertensión portal en los niños.

En un paciente con hipoxia (SHP) se observa la dilatación microvascular intrapulmonar mediante ecocardiografía con contraste de burbujas, que muestra un retraso de la aparición de las microburbujas en el corazón izquierdo tras la inyección de un bolo de solución salina en una vena periférica.

La endoscopia es el método más fiable para detectar varices esofágicas e identificar el origen de la hemorragia digestiva. Aunque la hemorragia de varices esofágicas o gástricas es más frecuente en niños con hipertensión portal, hasta un tercio de los pacientes, sobre todo aquellos con cirrosis, puede presentar hemorragia de otro origen como gastropatía hipertensiva portal o úlceras gástrica o duodenal. Hay una relación estrecha entre el tamaño de las varices, valorado mediante endoscopia, y la probabilidad de

hemorragia. La existencia de puntos rojos sobre las varices en el momento de la endoscopia es un factor predictivo destacado de hemorragia inminente.

TRATAMIENTO

En la hipertensión portal hay dos tipos de tratamiento: urgente, si la hemorragia pone en peligro la vida, y profiláctico, dirigido a prevenir la hemorragia inicial o las siguientes. Hay que subrayar que muchos tratamientos se basan en la experiencia adquirida al tratar adultos con hipertensión portal; hay pocos ensayos aleatorizados de tratamientos para la hipertensión portal en la población pediátrica.

El tratamiento de pacientes con hemorragia aguda por varices debe centrarse en su estabilización. Se debería realizar una reanimación con líquidos, inicialmente con infusión de cristaloïdes, seguida de la reposición de eritrocitos. Hay que procurar evitar una hipertransfusión en los niños con hemorragia inducida por hipertensión portal, pues podría causar un llenado excesivo del espacio intravascular y aumentar la presión portal. Un objetivo razonable de hemoglobina tras una hemorragia por varices es de 7-9 g/dl. Puede ser necesario corregir la coagulopatía mediante vitamina K y/o la transfusión de plaquetas o plasma fresco congelado. Se debe colocar una sonda nasogástrica para constatar la presencia de sangre en el estómago y controlar la hemorragia activa. Se administrará por vía intravenosa un bloqueante de los receptores H₂ o un inhibidor de la bomba de protones para reducir el riesgo de hemorragia por erosiones gástricas. Se deberían considerar los antibióticos intravenosos, pues existe un riesgo elevado de complicaciones infecciosas durante la hemorragia por varices.

Se debería iniciar un tratamiento farmacológico para reducir la presión portal en pacientes con hemorragia continua. Por lo general se utiliza vasopresina o uno de sus análogos, que se cree que actúan aumentando el tono vascular visceral y disminuyendo así el flujo sanguíneo portal. La vasopresina se administra inicialmente en forma de bolo de 0,33 U/kg durante 20 minutos, seguida de infusión continua cada hora de la misma dosis o de 0,2 U/1,73 m²/minuto. El fármaco tiene una semivida de unos 30 minutos. Su empleo puede verse limitado por efectos secundarios como vasoconstricción, que puede afectar a la función cardiaca y a la perfusión del corazón, intestino y riñones, lo que a su vez podría exacerbar la retención de líquidos. En la mayoría de los casos, se usa la octreotida, un análogo de la somatostatina, pues disminuye el flujo sanguíneo esplácnico y tiene pocos efectos secundarios. Se administra inicialmente en un bolo de 1 µg/kg seguido de una infusión intravenosa continua de 1,0-5,0 µg/kg/h. Un total de un 15% de los niños con hemorragia por hipertensión portal tendrán una hemorragia persistente a pesar de iniciar algún tipo de vasoconstricción esplácnica.

Después de un episodio de varices hemorrágicas o en pacientes con hemorragia que no pueda controlarse con tratamiento farmacológico, se debería realizar una endoscopia con ligadura de las varices mediante banda o escleroterapia de las varices. Se prefiere la ligadura endoscópica con banda, pues se ha demostrado en adultos que es más eficaz y tiene menos efectos secundarios. Para los niños más pequeños en quienes no se pueda utilizar el dispositivo de banda, se pueden inyectar esclerosantes de forma intra- o paravaricosa hasta la resolución de la hemorragia. Los tratamientos de escleroterapia pueden asociarse con hemorragias, bacteriemia, ulceración esofágica y aparición de estenosis. Después de la ligadura con banda o la esclerosis, se debería repetir la endoscopia hasta que se obliteren las varices.

En pacientes que siguen sangrando, a pesar del tratamiento farmacológico y endoscópico para controlar la hemorragia, puede colocarse de forma urgente un tubo de Sengstaken-Blakemore para detenerla mediante compresión mecánica de las varices gástricas y esofágicas. El uso de este dispositivo es infrecuente en la actualidad, pero puede ser la única alternativa para controlar las hemorragias potencialmente mortales hasta que se pueda realizar un procedimiento más definitivo. Conlleva un índice significativo de complicaciones y una tasa de hemorragia elevada cuando se retira; además, supone un riesgo especialmente alto de aspiración pulmonar y los niños no lo toleran bien sin la sedación adecuada e intubación.

Se han ideado varias intervenciones quirúrgicas para desviar el flujo sanguíneo portal y reducir la presión. Una derivación portocava desvía casi todo el flujo sanguíneo portal hacia la vena cava subhepática inferior derecha. Aunque la presión portal se reduce mucho por el desvío significativo de sangre del hígado, los pacientes con hepatopatía parenquimatosa tienen un alto riesgo de encefalopatía hepática. La encefalopatía hepática, aunque sea leve, puede afectar la función cognitiva, incluyendo el rendimiento escolar. Las técnicas de derivación más selectiva, como la derivación mesocava o esplenorenal distal, pueden descomprimir

eficazmente el sistema portal a la vez que permiten el flujo de una mayor cantidad de sangre al hígado. El pequeño tamaño de los vasos plantea dificultades técnicas para realizar estas operaciones en lactantes y niños pequeños, y además existe un riesgo significativo de fracaso por trombosis de la derivación. Una derivación puede ser una buena opción para un niño con una función hepática relativamente bien conservada, como ocurre en ocasiones en pacientes con atresia biliar, fibrosis hepática congénita o fibrosis quística. En los niños con trombosis de la vena porta extrahepática, una derivación Meso-Rex (derivación entre vena mesentérica superior y vena porta izquierda) puede restablecer con éxito el flujo sanguíneo fisiológico portal y el flujo de entrada de factores hepatotróficos. En una amplia experiencia monocéntrica, el 84% de los niños con trombosis idiopática de la vena porta extrahepática se trataron con éxito mediante una derivación Meso-Rex. El crecimiento y la función cognitiva mejoran después de este procedimiento.

La derivación portosistémica intrahepática transyugular, en la que se coloca una endoprótesis mediante radiología intervencionista entre la vena hepática derecha y la rama derecha o izquierda de la vena porta, puede ayudar a tratar la hipertensión portal en niños, sobre todo en los que necesitan un alivio temporal antes del trasplante hepático. El procedimiento de derivación portosistémica intrahepática transyugular puede precipitar una encefalopatía hepática y es propenso a las trombosis.

El trasplante hepático ortotópico constituye un tratamiento mucho mejor para la hipertensión portal por enfermedad intrahepática y cirrosis. Una intervención previa de derivación no excluye un trasplante exitoso, pero hace que la operación sea técnicamente más difícil.

El tratamiento a largo plazo con β -bloqueantes inespecíficos, como propranolol, se ha utilizado mucho en adultos con hipertensión portal. Estos agentes pueden actuar reduciendo el gasto cardíaco y mediante la inducción de vasoconstricción esplácnica. En adultos se han recogido datos que demuestran que los β -bloqueantes pueden reducir la incidencia de varices hemorrágicas y aumentar la supervivencia a largo plazo. Se cree que hay efecto terapéutico cuando la frecuencia cardíaca se reduce al menos un 25%. Hay pocas publicaciones acerca del uso de este tratamiento en niños.

PRONÓSTICO

La hipertensión portal secundaria a enfermedad intrahepática tiene mal pronóstico ya que suele ser progresiva y a menudo se asocia con deterioro de la función hepática. Debe intentarse el tratamiento precoz de la hemorragia aguda y prevenir su recidiva con los métodos disponibles. En último término, los pacientes con hepatopatía progresiva y varices esofágicas graves requieren un trasplante hepático ortotópico. El trasplante hepático es el único tratamiento eficaz para el SHP y debe plantearse también en pacientes con hipertensión portal secundaria a obstrucción de la vena hepática o a enfermedad venooclusiva grave.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

con la adopción del sistema de puntuación de la gravedad Pediatric End-Stage Liver Disease and Medical End-Stage Liver Disease (para adolescentes).

INDICACIONES

Las enfermedades para las que está indicado el trasplante hepático pueden clasificarse en los siguientes grupos:

- ◆ **Enfermedad obstructiva del tracto biliar:** atresia biliar, colangitis esclerosante, lesión traumática o posquirúrgica.
- ◆ **Enfermedades metabólicas con afectación parenquimatosa:** deficiencia de α_1 -antitripsina, tirosinemia tipo I, glucogenosis tipo IV, enfermedad de Wilson, hepatopatía aloinmune gestacional (HAG, antes denominada hemocromatosis neonatal), fibrosis quística.
- ◆ **Enfermedades metabólicas sin afectación parenquimatosa:** Crigler-Najjar tipo I, hipercolesterolemia familiar, oxalosis primaria (con afectación renal), acidemia orgánica, defectos del ciclo de la urea.
- ◆ **Hepatitis aguda:** insuficiencia hepática fulminante, inducida por virus, toxinas o fármacos.
- ◆ **Hepatitis crónica con cirrosis:** hepatitis B o C, autoinmune.
- ◆ **Colestasis intrahepática:** hepatitis neonatal idiopática, síndrome de Alagille, colestasis intrahepática familiar progresiva, trastornos de la síntesis de ácidos biliares.
- ◆ **Tumores hepáticos primarios:** benignos (hamartomas, hemangiobendelioma), hepatoblastoma irresecable y carcinoma hepatocelular.
- ◆ **Varias:** cirrosis criptogénica, fibrosis hepática congénita, enfermedad de Caroli, hepatopatía y nefropatía poliquística, cirrosis inducida por nutrición parenteral total.
- ◆ **Nuevas indicaciones:** enfermedad del injerto contra el huésped (una complicación del trasplante de médula ósea), hemofilia y derivaciones portosistémicas.

La **atresia biliar** es la indicación más frecuente para el trasplante de hígado en niños y supone más de la mitad de todos los trasplantes pediátricos realizados en Estados Unidos, seguida de las hepatopatías metabólicas y los errores congénitos del metabolismo, las enfermedades colestásicas autoinmunes y familiares, así como la necrosis hepática aguda. La atresia biliar puede adoptar dos patrones clínicos: una forma adquirida para la que puede haber un agrupamiento no aleatorio de posibles etiologías (80% de los casos) y una forma sindrómica/embrionaria que incluye otras anomalías, como poliesplenia, vena porta preduodenal, malrotación intestinal, anomalías del situs y ausencia de la vena cava retrohepática. La hepatportoenterostomía mejora la supervivencia si se realiza en los primeros 60 días de vida, aunque algunos pacientes con un drenaje exitoso desarrollan posteriormente cirrosis con hipertensión portal (varices hemorrágicas y ascitis). Los niños con atresia biliar (o con cualquier otro trastorno biliar obstructivo) que no logran un drenaje satisfactorio presentarán un deterioro continuo y una hepatopatía terminal. Por lo general, requerirán un trasplante hepático en el primer año de vida.

Los **errores congénitos del metabolismo** se deben a un solo déficit enzimático que causa la alteración de la síntesis, el catabolismo, el transporte o la función de los hidratos de carbono, las grasas o las proteínas. Estos trastornos pueden agruparse en enfermedades que causan hepatopatía parenquimatosa con la subsiguiente cirrosis y hepatopatía terminal, así como cáncer hepático (es decir, deficiencia de α_1 -antitripsina, enfermedad de Wilson, fibrosis quística, colestasis intrahepática familiar progresiva) y errores congénitos que se manifiestan sobre todo por su deficiencia enzimática hepática, sin lesión hepatocelular; es decir, las complicaciones se producen en sistemas «satélite» como el cerebro (complicaciones hiperamoniémicas), el riñón (hiperoxaluria tipo 1) o el corazón (hipercolesterolemia familiar). Algunos trastornos metabólicos conllevan un riesgo de descompensación durante toda la vida de los pacientes, mientras que otros se manifiestan sobre todo tras la adolescencia. El trasplante hepático es una forma de sustitución enzimática; el valor y el riesgo/beneficio de esta intervención en ausencia de cirrosis han llevado a la búsqueda de alternativas posibles, como la terapia génica y el trasplante de hepatocitos, pero el beneficio terapéutico de estas modalidades de tratamiento aún no está claro.

Aunque algunos niños con **necrosis hepática aguda** sobreviven sin trasplante, representan alrededor del 13% de los trasplantes hepáticos pediátricos y requieren la mayor intensidad de tratamiento y soporte multimodales ya diseñados. Este diagnóstico carece de una clara etiología en la mayoría de los casos y la supervivencia postrasplante es variable, aunque es peor que en la población general, debido probablemente a aspectos multifactoriales relacionados con las enfermedades concurrentes y la lista de espera/disponibilidad de opciones de trasplante.

Las **neoplasias malignas hepáticas primarias** son raras en la infancia (<2% de todas las neoplasias malignas pediátricas) y representan menos del 5% de los trasplantes pediátricos. El hepatoblastoma supone la mayor

Capítulo 395 Trasplante hepático

Jorge D. Reyes y Evelyn Hsu

Las tasas de supervivencia para el trasplante hepático pediátrico superan en la actualidad el 90% en Estados Unidos, debido en gran medida a las mejoras realizadas en el manejo de cuidados críticos de los niños con insuficiencia hepática, así como a los avances en los cuidados perioperatorios y el manejo de la inmunosupresión. Los protocolos de interrupción de la inmunosupresión que aumentan la tolerancia han introducido la posibilidad del trasplante sin la necesidad de una inmunosupresión a largo plazo. En Estados Unidos, un sistema de asignación nacional empareja los donantes de órganos con los candidatos de la lista de espera (la Organ Procurement and Transplantation Network and the United Network for Organ Sharing [UNOS]); esta organización ha asumido la responsabilidad de asignar los escasos órganos a los pacientes con mayor necesidad y ha llevado a cabo revisiones continuas con este objetivo en mente, la más significativa en 2002,

parte de los casos (75% de los tumores hepáticos primarios en la infancia) y suele presentarse en un estadio avanzado; la quimioterapia adyuvante y la hepatectomía total con trasplante han permitido lograr la curación y una supervivencia a largo plazo en la mayoría de estos niños. La International Society of Pediatric Oncology y varios hospitales americanos han descrito una supervivencia >85%.

El impacto de la hepatopatía crónica y su repercusión en el crecimiento, el desarrollo y la calidad de vida de los niños pueden ser devastadores. El trasplante hepático es un tratamiento y método curativo válido. La asignación de hígados de donantes cadáver en Estados Unidos sigue las guías basadas en la gravedad de la hepatopatía según se reflejan en el sistema de puntuación Pediatric End-Stage Liver Disease/Model for End-Stage Liver Disease (PELD/MELD) implementado en 2002, que se calcula a partir de las cifras medibles de bilirrubina, albúmina o creatinina (dependiendo de la edad) y del índice normalizado internacional. El sistema de puntuación PELD se creó inicialmente a partir de una cohorte de 884 niños de la lista de espera para trasplante hepático pediátrico y su finalidad es predecir la mortalidad, la descompensación o el trasplante en un plazo de 3 meses. Desde 2002, el número de trasplantes de hígado realizados en niños en Estados Unidos se ha mantenido relativamente estable, mientras que el número de estos trasplantes realizados en adultos ha aumentado de forma constante alrededor de un 10% anual. Debido a un algoritmo de asignación que prioriza a los adultos locales frente a los niños en estado crítico a nivel nacional, una proporción significativa de hígados de donantes cadáver pediátricos se han trasplantado a adultos sin haberse ofrecido jamás a niños. Este y otros aspectos subrayan la importancia de abogar a favor de los niños en este campo creciente.

Algunas de las **contraindicaciones del trasplante hepático** son una infección no controlada de origen extrahepático, las neoplasias malignas extrahepáticas y las enfermedades gravemente incapacitantes y no corregibles en otros sistemas orgánicos, sobre todo el cerebro, el corazón y los pulmones. Aunque se han realizado trasplantes combinados de hígado y corazón en adultos y niños, estos casos requieren una consideración especial y centros dedicados a las complejidades del tratamiento postrasplante.

INNOVACIONES TÉCNICAS

No hay limitaciones en cuanto a la edad o peso para el trasplante hepático; para aumentar la disponibilidad de injertos hepáticos destinados a los niños y con el fin de optimizar la cronología del trasplante, se han desarrollado técnicas que permiten el uso de injertos de tamaño reducido o segmentarios (un lóbulo derecho o izquierdo del hígado, o el segmento lateral izquierdo del lóbulo izquierdo); esto permite implantar un hígado de un donante de mayor tamaño en un niño, lo que supera el obstáculo de la discordancia de tamaño. En la misma época, se han desarrollado técnicas para el uso de segmentos procedentes de donantes vivos (por lo general el segmento lateral izquierdo para receptores pediátricos pequeños) y de injertos de hígado divididos obtenidos de donantes fallecidos, en los que el segmento lateral izquierdo se trasplanta a un niño y los segmentos restantes del lóbulo derecho y el segmento medial del lóbulo izquierdo se trasplantan a un adulto, lo que permite una mayor utilización de los injertos de donante cadáver sin afectar a la mortalidad de la lista de espera de adultos. La reducción de un injerto hepático se realiza ex vivo (es decir, fuera del cuerpo); la cirugía de obtención de injertos hepáticos divididos puede realizarse ex vivo o in situ (en donantes en situación de muerte cerebral y con estabilidad hemodinámica). Los donantes adecuados para las variantes de injertos descritas anteriormente deberían ser jóvenes (menores de 45 años), sanos y no obesos; sin embargo, las variaciones dependen de la gravedad de la enfermedad y la urgencia para realizar el trasplante. No todos los centros tienen el grado de experiencia quirúrgica necesaria para realizar estas cirugías más complejas, por lo que las opciones pueden ser limitadas para los niños en los centros que solo acepten órganos de tamaño concordante.

La implantación de un hígado (ya sea del órgano completo o de un segmento) implica la resección del hígado nativo y requiere 4 anastomosis: la vena cava suprahepática, la vena porta, la arteria hepática y el conducto colédoco. Las modificaciones del procedimiento suelen implicar la conservación (o no) de la vena cava retrohepática, la realización (o no) de una derivación portocava temporal para descomprimir el sistema venoso esplácnico durante la fase anhepática, así como el uso de homoinjertos vasculares de vena o arteria ilíaca donante para sustituir el vaso aferente nativo (en función de la presencia de anomalías o trombosis en el receptor o de trombosis de los vasos nativos). El conducto colédoco del donante puede conectarse a un asa intestinal del receptor (asa en Y de Roux) o al conducto colédoco nativo. Los datos publicados por la UNOS del análisis de los tipos de injertos y sus resultados han mostrado una mayor supervivencia del injerto en los niños menores de 3 años con injertos de donantes vivos en comparación con los injertos reducidos, divididos o completos de donantes cadáver. Sin

embargo, pasado el primer año, la supervivencia del paciente y la del injerto se igualaban con independencia del tipo de injerto.

INMUNOSUPRESIÓN

El objetivo a largo plazo de la inmunosupresión clínica eficaz después de un trasplante de órgano sólido consiste en inhibir la activación de los linfocitos T y la producción de citocinas inducidas por antígenos e interrumpir el reconocimiento del complejo principal de histocompatibilidad aloinmune. Para evitar un debilitamiento de la respuesta del huésped contra la infección, se debería lograr este objetivo a la vez que se mantiene la inmunocompetencia del huésped. Un aspecto esencial es la prevención del rechazo agudo y crónico, así como la preservación de la capacidad de revertir un rechazo agudo refractario. Estos esfuerzos han sido satisfactorios; el reto para el futuro del trasplante hepático pediátrico radica en lograr la supervivencia a largo plazo y mejorar la calidad de vida, lo que implica intrínsecamente el uso de estrategias encaminadas a minimizar la toxicidad a largo plazo del tratamiento farmacológico inmunosupresor, que puede consistir en insuficiencia renal, complicaciones cardiovasculares e infecciones. Las estrategias para minimizar la medicación, evitar los corticoides y prescindir por completo de fármacos se han implementado en pacientes seleccionados y bajo una supervisión médica cuidadosa.

El tratamiento inmunosupresor de inducción inmediatamente peri- o postrasplante puede incluir la inducción de anticuerpos anti-linfocito con anticuerpos depletores (monoclonales o policlonales), como el anticuerpo globulina antitimocito o el uso de anticuerpos químicos humano-ratón que bloquean el receptor de interleucina 2 del linfocito T, evitando así la activación y la replicación de linfocitos T seleccionados por antígeno. Los corticoides actúan suprimiendo la producción de anticuerpos y la síntesis de citocinas (interleucina 2 e interferón γ), y reduciendo la proliferación de linfocitos T (colaboradores, supresores y citotóxicos), linfocitos B y neutrófilos. La inmunosupresión de mantenimiento se logra mediante el uso de inhibidores de la actividad de la calcineurina fosfatasa (ciclosporina o tacrolimus); estos fármacos interfieren con la producción y la liberación de interleucina 2, un factor crítico en la respuesta de linfocitos T citotóxicos. Los inhibidores de la calcineurina fosfatasa son más eficaces cuando se dirigen a la inhibición del rechazo celular agudo mediado por linfocitos T. El tacrolimus es el pilar de la mayoría de los regímenes inmunosupresores y su capacidad de aumentar o iniciar la inmunosupresión de mantenimiento sin necesidad de administrar corticoides es especialmente beneficiosa en los niños. La inmunosupresión complementaria, como la azatioprina o el micofenolato mofetilo, que inhiben la síntesis de nucleósidos purínicos y por tanto la proliferación de linfocitos T y B, y la formación de anticuerpos, puede añadirse para mejorar el perfil antirrechazo, permitir la disminución de la dosis de calcineurina o tratar el rechazo crónico. La rapamicina, un macrólido que se une a su diana molecular (la diana del receptor de rapamicina en mamíferos), disminuye la producción de interleucina 2 y a su vez, la activación y la proliferación de linfocitos T y B.

COMPLICACIONES

Las complicaciones postrasplante pueden relacionarse con afecciones previas del receptor y con la correspondencia y tipo de donante, con las respuestas inmunológicas al injerto y la necesidad de tratamiento inmunosupresor mejorado, y con los efectos tóxicos de estos fármacos o con las infecciones debidas a una inmunosupresión excesiva. Las complicaciones postrasplante pueden producirse con una incidencia específica variable a lo largo de un curso temporal bastante bien definido (precoces, tardías, remotas).

Las complicaciones más previsibles son aquellas inherentes a la cirugía del trasplante: disfunción primaria del injerto, trombosis de la arteria hepática, estenosis u oclusión venosa portal/hepática y estenosis biliares. La disfunción primaria del injerto es rara en receptores pediátricos debido a los criterios de selección de los donantes potenciales. La trombosis de la arteria hepática es la complicación vascular más frecuente y precoz, que se produce en el 5-10% de los receptores, puede tener consecuencias devastadoras sobre el injerto (necrosis aguda y gangrena, y fugas biliares/estenosis/bilomas) y puede precisar un retrasplante urgente. Las estenosis/occlusiones de la vena hepática o de la vena porta son raras y por lo general se producen tiempo después del trasplante. La estenosis biliar es la complicación quirúrgica más frecuente (10-30%) tras el trasplante hepático y debe incluirse en el diagnóstico diferencial de cualquier disfunción postrasplante de un aloinjerto hepático. El tratamiento de estas complicaciones es variable y puede consistir en técnicas radiológicas intervencionistas, reintervenciones o retrasplante. Los avances en la técnica de radiología intervencionista han permitido una estrategia menos invasiva e igual de eficaz para resolver estas complicaciones.

El rechazo suele producirse después de las primeras 2 semanas post-trasplante y su incidencia es máxima (30-60%) en los primeros 90 días. Su diagnóstico se sospecha por las alteraciones en las pruebas de función hepática; raramente existen signos sistémicos como fiebre, dolor abdominal, ascitis o hidrotórax de nueva aparición. El diagnóstico del rechazo se debe confirmar mediante una biopsia. En los algoritmos terapéuticos se incluyen corticoides a dosis elevadas y anticuerpos antilinfocito. El rechazo crónico es menos frecuente (5-10%) y se caracteriza por el daño progresivo y la pérdida de conductillos biliares, que se acompaña de colestasis; el tratamiento consiste en la mejora prolongada de la inmunosupresión de mantenimiento con corticoides y otros fármacos.

La necesidad de tratar el rechazo puede aumentar el riesgo del paciente de sufrir toxicidad farmacológica o una infección. Las infecciones más frecuentes relacionadas con el trasplante son las causadas por citomegalovirus y por el virus de Epstein-Barr, para las que existen unos algoritmos bien definidos de profilaxis y de cribado. La **enfermedad linfoproliferativa postrasplante** (ELPT) inducida por el virus de Epstein-Barr es una complicación específica de la inmunosupresión excesiva y la infección que se observa en alrededor del 10% de los pacientes. Se trata fundamentalmente con la suspensión de la inmunosupresión, junto con tratamiento antiviral; algunos pacientes requieren quimioterapia.

RESULTADOS

Los avances clínicos, quirúrgicos y del tratamiento farmacológico inmuno-supresor logrados desde la década de 1990 han mejorado de forma espectacular la supervivencia del trasplante hepático infantil. Los datos del UNOS ponen de manifiesto una supervivencia a 1 año del paciente con atresia biliar y del injerto del 95% y el 87%, respectivamente. En la evaluación de 461 supervivientes a 5 años de un trasplante hepático en un registro norteamericano se observó una supervivencia del primer injerto del 88%. Un 12% requirió un segundo injerto y un 2% necesitó un tercer trasplante. Los mismos investigadores publicaron un estudio de 167 supervivientes a 10 años y observaron que solo el 30% del grupo tenía un «resultado ideal» de normalidad de enzimas asociadas al hígado, ausencia de retrasplante y ninguna evidencia de ELPT, rechazo crónico, hipertensión o enfermedad renal. La supervivencia a más largo plazo depende intrínsecamente de la idoneidad del tratamiento inmuno-supresor prolongado, el seguimiento de protocolos terapéuticos y la prevención de la infección/la toxicidad/el rechazo crónico.

Los trasplantados hepáticos pediátricos tienen una supervivencia excelente y mantenida después del trasplante en la infancia. Esta mejora de la supervivencia hace que la nueva frontera asistencial deba enfrentarse con los problemas del crecimiento, la pérdida del paciente con un injerto funcionante, el rendimiento cognitivo y la calidad de vida. Los objetivos en este campo se han redirigido a descubrir los protocolos de inducción y las estrategias a largo plazo que puedan minimizar el tratamiento farmacológico, e incluso lograr la tolerancia y una vida libre de la carga de la inmunosupresión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 7

Peritoneo

Capítulo 396

Malformaciones peritoneales

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

medio, causantes de necrosis intestinal. De forma ocasional, el contenido abdominal puede herniarse a través de formaciones anulares provocadas por ligamentos peritoneales anómalos. Pueden producirse otras muchas alteraciones durante el desarrollo del peritoneo, aunque casi nunca adquieren relevancia clínica. La ausencia del epiplón o su duplicación son excepcionales. Los quistes epiploicos aparecen sobre conductos linfáticos obstruidos dentro del epiplón. Pueden ser traumáticos o congénitos, pero suelen ser asintomáticos. El dolor abdominal o la obstrucción parcial del intestino delgado se deben a la obstrucción o torsión del intestino delgado por la tracción sobre el epiplón.

Los quistes mesentéricos también son infrecuentes y pueden coexistir con los quistes epiploicos. Pueden originarse en el retroperitoneo, el mesenterio del intestino delgado, o incluso el colon sigmoideo. Los quistes mesentéricos afectan en la mayoría de los casos al intestino delgado, pero también se han descrito en asociación con el colon. Los quistes pueden ser únicos o múltiples y a menudo son grandes. La presentación es variable, pero en la mayoría de los casos existe dolor abdominal y se aprecia una masa abdominal en la exploración. También puede haber otros síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos, estreñimiento o heces sueltas. Los quistes mesentéricos son en su mayoría lesiones benignas, pero pueden actuar como puntos para una torsión e invaginación. Los quistes suelen estar bien definidos y se identifican en las pruebas de imagen con ecografía o TC. El tratamiento consiste en su escisión simple, que se puede realizar por laparoscopia en la mayoría de los casos, con resultados excelentes y generalmente un buen pronóstico.

AGRADECIMIENTO

Melissa Kennedy, MD colaboró en la versión previa de este capítulo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 397

Ascitis

Asim Maqbool, Jessica W. Wen
y Chris A. Liacouras

La ascitis consiste en la acumulación patológica de líquido en el interior de la cavidad abdominal. Se han descrito múltiples causas de ascitis en distintos grupos de edad ([tabla 397.1 a 397.3](#)). En los niños las más comunes son las enfermedades hepática, renal y cardiaca, pero la ascitis también puede deberse a enfermedades cardíacas, traumatismos, infecciones o neoplasias.

La ascitis se caracteriza por la distensión abdominal. Una ascitis moderada puede provocar saciedad precoz y disnea. Se puede acumular una cantidad considerable de líquido intraperitoneal antes de que aparezcan los signos clásicos de la ascitis: protrusión en los flancos, matidez a la percusión, matidez cambiante, oleada líquida y *signo de chapoteo* (la percusión sobre el abdomen de una persona en decúbito supino por encima del ombligo se vuelve mate a medida que el paciente se posiciona en decúbito prono y el líquido ascítico se estanca en regiones declives). La herniación umbilical puede asociarse con ascitis a tensión. La ecografía permite detectar pequeñas cantidades de líquido ascítico.

La paracentesis abdominal puede ofrecer un alivio sintomático y puede ser diagnóstica de la causa de la ascitis. La determinación del gradiente de albúmina entre el suero y la ascitis puede ayudar a determinar la causa de la ascitis. Un gradiente superior a 1,1 g/dl (ascitis de gradiente elevado) es consistente con la ascitis debida a hipertensión portal, mientras que un gradiente <1,1 g/dl (ascitis de bajo gradiente) es indicativo de ascitis de etiología diferente a la hipertensión portal.

La evolución, el pronóstico y el tratamiento de la ascitis dependen por completo de su causa. En la mayoría de los pacientes el tratamiento consiste en la restricción del sodio en la dieta y tratamiento diurético con espironolactona, añadiendo furosemida en los casos más graves. Los suplementos de albúmina también pueden ayudar a la movilización del líquido ascítico. Los casos resistentes pueden precisar paracentesis de gran volumen o derivación portosistémica intrahepática transyugular. El riesgo de peritonitis bacteriana espontánea aumenta cuando existe cualquier tipo de ascitis.

Tabla 397.1 Causas de ascitis fetal

Trastornos gastrointestinales	Ascitis quilosa
Peritonitis meconial	Trastornos cardíacos
Malrotación intestinal	Arritmia
Atresia del intestino delgado o del colon	Insuficiencia cardíaca
Invaginación	Anomalías cromosómicas
Vólvulo	Trisomía
Fibrosis quística	Síndrome de Turner
Atresia biliar	Neoplasia
Malformaciones venosas portales	Hematológicas
Infección	Anemia hemolítica
Parvovirus	Hemocromatosis neonatal
Sífilis	Enfermedad metabólica
Citomegalovirus	Niemann-Pick tipo C
Toxoplasmosis	Trastornos congénitos de la glucosilación
Hepatitis aguda materna	Enfermedad de Wolman
Trastornos genitourinarios	Enfermedad por almacenamiento lisosómico
Hidronefrosis	Otras
Poliquistosis renal	Maltrato materno/fetal
Obstrucción urinaria	Idiopática
Quiste de ovario	
Cloaca persistente	

De Giefer MJ, Murray KF, Colletti RB: Pathophysiology, diagnosis, and management of pediatric ascites, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52(5):503-513, 2011 (Table 1).

Tabla 397.2 Causas de ascitis neonatal

Trastornos hepatobiliares	Trastornos genitourinarios
Cirrosis	Uropatía obstructiva
Deficiencia de alfa-1-antitripsina	Válvulas de la uretra posterior
Fibrosis hepática congénita	Ureterocele
Hepatitis vírica	Estenosis ureteral distal
Síndrome de Budd-Chiari	Atresia ureteral
Atresia biliar	Himen imperforado
Perforación de los conductos biliares	Rotura vesical
Malformación de la vena porta	Lesión vesical por cateterismo de la arteria umbilical
Hamartoma mesenquimatoso roto	Síndrome nefrótico
Trastornos gastrointestinales	Rotura de quiste del cuerpo lúteo
Malrotación intestinal	Cardiacas
Perforación intestinal	Arritmia
Apendicitis aguda	Insuficiencia cardíaca
Atresia intestinal	Hematológicas
Pancreatitis	Hemocromatosis neonatal
Ascitis quilosa	Otras
Linfangiectasia intestinal	Cutis marmorata telangiectásica congénita
Obstrucción de conductos linfáticos	Vitamina E intravenosa
Traumatismo de los conductos linfáticos	Seudoascitis
Extravasación de la nutrición parenteral	Duplicación del intestino delgado
Enfermedad metabólica	Traumatismo abdominal
	Idiopática

De Giefer MJ, Murray KF, Colletti RB: Pathophysiology, diagnosis, and management of pediatric ascites, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52(5):503-513, 2011 (Table 2).

Tabla 397.3 Causas de ascitis en lactantes y niños

Trastornos hepatobiliares	Neoplasia
Neoplasias	Linfoma
Cirrosis	Tumor de Wilms
Fibrosis hepática congénita	Sarcoma renal de células claras
Hepatitis aguda	Glioma
Síndrome de Budd-Chiari	Tumor de células germinales
Perforación de los conductos biliares	Tumor ovárico
Trasplante hepático	Mesotelioma
Trastornos gastrointestinales	Neuroblastoma
Apendicitis aguda	Enfermedad metabólica
Atresia intestinal	Trastornos genitourinarios
Pancreatitis	Síndrome nefrótico
Duplicación pilórica	Diálisis peritoneal
Serositis	Cardiacas
Enfermedad de Crohn	Insuficiencia cardíaca
Enteropatía eosinofílica	Seudoascitis
Púrpura de Henoch-Schönlein	Enfermedad celíaca
Ascitis quilosa	Mesotelioma quístico
Linfangiectasia intestinal	Quiste epiploico
Obstrucción de conductos linfáticos	Quiste ovárico
Traumatismo del conducto linfático	Otras
Extravasación de nutrición parenteral total	Lupus eritematoso sistémico
Infecciosas	Derivación ventriculoperitoneal
Tuberculosis	Toxicidad por vitamina A
Abscesos	Enfermedad granulomatosa crónica
Esquistosomiasis	Traumatismo no accidental
	Enteropatía perdedora de proteínas
	Idiopática

Modificada de Giefer MJ, Murray KF, Colletti RB: Pathophysiology, diagnosis, and management of pediatric ascites, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52(5):503-513, 2011 (Table 3).

engloba lesiones quirúrgicas de los linfáticos, traumatismos, cirrosis, bandas peritoneales, linfangiomatosis generalizada, procesos inflamatorios crónicos del intestino e infecciones por micobacterias. Los tumores malignos son una causa frecuente en los adultos, pero son raros en la población pediátrica. Las anomalías congénitas del sistema linfático pueden asociarse con los síndromes de Turner, Noonan, uñas amarillas y de Klippel-Trenaunay-Weber. Otras etiologías son el síndrome nefrótico, la miopatía visceral familiar, la sarcoidosis, la malrotación y válvulo intestinales, la pancreatitis, la pericarditis constrictiva, la enfermedad de Behcet y después de la appendicectomía.

La forma de presentación más frecuente es la distensión abdominal indolora y puede acompañarse de escaso aumento de peso y deposiciones blandas. El edema periférico es frecuente. La ascitis quilosa masiva puede provocar edema escrotal, herniación inguinal y umbilical, así como dificultad respiratoria.

El diagnóstico se basa en la demostración de líquido ascítico lechoso, obtenido por paracentesis después de la alimentación grasa. El análisis del líquido ascítico mostrará un alto contenido de proteínas y triglicéridos, así como linfocitosis. En el caso de que el enfermo no haya ingerido nada por vía oral, el líquido puede tener un aspecto seroso. Es frecuente encontrar hipoalbuminemia, hipogammaglobulinemia y linfopenia.

El tratamiento consiste en administrar una dieta rica en proteínas y pobre en grasas, con suplementos de triglicéridos de cadena media, que se absorben directamente en la circulación portal y disminuyen la producción de linfa. La alimentación parenteral está indicada en el caso de que los trastornos nutricionales persistan a pesar de la alimentación oral y también para reducir de manera importante el flujo linfático y así facilitar el sellado en los lugares de fuga de la linfa. En la ascitis quilosa se ha utilizado la administración subcutánea de octreotida, un análogo de la somatostatina. El mecanismo no es totalmente conocido; sin embargo, disminuye el flujo sanguíneo intestinal, lo que reduce la presión portal y también inhibe la secreción linfática a través de receptores de somatostatina en la pared intestinal. La única indicación para repetir la paracentesis es la presencia de dificultad respiratoria debida a la distensión abdominal. La linfangiografía con embolización complementaria puede ser muy eficaz para tratar la ascitis quilosa cuando se ha localizado el sitio de la fuga. Por último, la laparotomía puede estar indicada si el tratamiento conservador no ha tenido éxito, para realizar una posible ligadura quirúrgica de los vasos linfáticos.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 398

Peritonitis

Asim Maqbool, Jessica W. Wen
y Chris A. Liacouras

La inflamación del revestimiento peritoneal de la cavidad abdominal puede deberse a procesos infecciosos, autoinmunitarios, neoplásicos y químicos. La peritonitis infecciosa suele definirse como primaria (espontánea) o secundaria. En la primaria el foco de infección se localiza fuera del abdomen y llega a la cavidad peritoneal por vía hematogena, linfática o transmural. La peritonitis secundaria se inicia en la propia cavidad abdominal por la extensión o rotura de una víscera intraabdominal o de un absceso dentro de un órgano. El concepto de peritonitis terciaria hace referencia a una enfermedad difusa o localizada recidivante, y se asocia con peores pronósticos que la peritonitis secundaria.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes tienen dolor e hipersensibilidad abdominales, así como rigidez en la exploración. La peritonitis puede deberse a la rotura de una víscera hueca, como el apéndice o un divertículo de Meckel, a la alteración del peritoneo por un traumatismo o un catéter de diálisis peritoneal (DP), o a una peritonitis química por otro líquido corporal (como bilis y orina). La peritonitis meconial se describe en el capítulo 123.1. La peritonitis se considera una urgencia quirúrgica y requiere exploración y lavado del abdomen, salvo en la peritonitis bacteriana espontánea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

398.1 Peritonitis aguda primaria

Asim Maqbool, Jessica W. Wen y Chris A. Liacouras

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Se suele hablar de peritonitis primaria cuando hay una infección bacteriana de la cavidad peritoneal sin un foco intraabdominal claro. La mayoría de los pacientes son niños con ascitis secundaria a cirrosis y síndrome nefrótico. La infección puede deberse a la translocación de bacterias intestinales, así como a disfunción inmunitaria. De forma excepcional, la peritonitis primaria se produce en niños previamente sanos. Los neumocosos (más frecuentes), estreptococos del grupo A, enterococos, estafilococos y bacterias entéricas gramnegativas, sobre todo *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, son los encontrados con mayor frecuencia. Las peritonitis por *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria meningitidis* y *Mycobacterium bovis* son raras.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El comienzo puede ser insidioso o rápido y se manifiesta por fiebre, dolor abdominal y aspecto tóxico. Puede cursar con vómitos y diarrea. Es frecuente encontrar hipotensión y taquicardia, junto con una respiración superficial rápida debida al malestar. La palpación abdominal puede mostrar un signo de rebote doloroso y rigidez abdominal. Los sonidos abdominales son mínimos o están ausentes. Sin embargo, los signos y los síntomas pueden ser sutiles en ocasiones y se necesitan más controles en los pacientes cirróticos con ascitis que presentan leucocitosis, azoemia o acidosis metabólica inexplicadas.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La leucocitosis periférica con predominio marcado de polimorfonucleares es frecuente, pero el número de leucocitos puede estar afectado por el hiperplenismo previo en los enfermos cirróticos. Los pacientes con síndrome nefrótico suelen tener proteinuria, y una hipalbuminemia en estos casos se asocia con mayor riesgo de peritonitis. La radiografía del abdomen muestra una dilatación de los intestinos gruesos y delgados, con aumento de la separación entre las asas, secundario al engrosamiento de la pared intestinal. Puede resultar muy complicado distinguir la peritonitis primaria de la apendicitis en los enfermos sin antecedentes de síndrome nefrótico o cirrosis, por lo que el diagnóstico de peritonitis primaria se establece por TC, laparoscopia

o laparotomía. En un niño con nefropatía o hepatopatía conocida y ascitis, la presencia de signos peritoneales justifica la necesidad de una paracentesis diagnóstica. El líquido infectado suele contener ≥ 250 leucocitos/mm³, de los cuales más del 50% son polimorfonucleares.

La peritonitis primaria suele ser monomicrobiana. La presencia de flora bacteriana mixta en el líquido ascítico o de aire libre en la radiografía de abdomen, en niños en los que se sospecha peritonitis primaria, obliga a realizar una laparotomía para buscar una perforación como posible foco intraabdominal de infección. La inoculación de líquido ascítico obtenido en la paracentesis directamente en frascos de hemocultivo aumenta el rendimiento de los cultivos. Debe iniciarse de inmediato el tratamiento parenteral con antibióticos de amplio espectro, como cefotaxima, que se modificará en función del antibiograma (p. ej., vancomicina para el neumococo resistente). Este tratamiento debe prolongarse durante 10-14 días.

Una variante de la peritonitis primaria es la **ascitis neutrocítica con cultivo negativo**, que se caracteriza por un líquido ascítico con recuento citológico superior a 500 células/mm³, un cultivo negativo, ausencia de foco intraabdominal de infección y ausencia de tratamiento antibiótico previo. Se debe tratar de forma parecida a la peritonitis primaria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

398.2 Peritonitis aguda secundaria

Asim Maqbool, Jessica W. Wen y Chris A. Liacouras

Este cuadro suele deberse a la entrada de bacterias entéricas en la cavidad peritoneal a través de un defecto necrótico de la pared intestinal o de otra víscera obstruida o infartada, o tras la rotura de un absceso visceral intraabdominal. Lo más frecuente es que este tipo de peritonitis sea secundaria a la perforación del apéndice. Otras causas pueden ser las hernias incarceradas, la rotura de un divertículo de Meckel, el volvulo del intestino medio, la invaginación, el síndrome hemolítico urémico, la úlcera péptica, la enfermedad inflamatoria intestinal, la colecistitis necrosante, la enterocolitis necrosante, la tiflitis y la perforación traumática.

La peritonitis neonatal suele aparecer como complicación de la enterocolitis necrosante, pero puede asociarse a ileo meconial o a la rotura espontánea (o inducida por indometacina) del estómago o del intestino. Después de la pubertad, las bacterias del aparato genital femenino (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*) pueden llegar hasta la cavidad peritoneal a través de la trompa de Falopio y provocar una peritonitis secundaria. La presencia de un cuerpo extraño, como un catéter ventriculoperitoneal o un catéter de DP puede aumentar el riesgo de peritonitis, ya que los microorganismos de la piel, como *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans*, pueden contaminar la derivación. La peritonitis secundaria es consecuencia de los efectos tóxicos directos de las bacterias, así como de la liberación sistémica de mediadores inflamatorios en respuesta a los microorganismos y sus productos (lipopolisacárido/endotoxina). El desarrollo de sepsis depende de varios factores del huésped y de la enfermedad, así como de la rapidez del tratamiento antibiótico y quirúrgico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas característicos son similares a los de la peritonitis primaria y consisten en fiebre, dolor abdominal difuso, náuseas y vómitos. Los signos físicos de la inflamación peritoneal son dolor de rebote, rigidez de la pared abdominal, escasez de movimientos corporales (el niño está tumbado y quieto) y disminución o ausencia de los sonidos intestinales debido al ileo paralítico. La exudación masiva del líquido hacia la cavidad peritoneal, así como la liberación sistémica de sustancias vasodilatadoras, puede desencadenar rápidamente un cuadro de shock. Es frecuente encontrar un aspecto tóxico, irritabilidad y agitación. Pueden aparecer atelectasia en las bases y cortocircuitos intrapulmonares, con progresión a síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Las pruebas de laboratorio muestran un recuento periférico de leucocitos $> 12.000/\text{mm}^3$, con un predominio notable de polimorfonucleares. En la radiografía de abdomen se observa aire libre en la cavidad peritoneal, signos de ileo u obstrucción, líquido peritoneal y borramiento de la sombra del psoas. Otros hallazgos en el líquido peritoneal sugestivos de peritonitis secundaria son la elevación de las proteínas totales ($> 1 \text{ g/dl}$) e hipoglucemias ($< 50 \text{ mg/dl}$).

TRATAMIENTO

Se debe iniciar de inmediato la reanimación agresiva con líquidos y el soporte de la función cardiovascular. Es indispensable estabilizar al paciente antes de la intervención quirúrgica. El tratamiento antibiótico debe cubrir los microorganismos que predominan en el foco sospechoso de infección. A diferencia de la peritonitis primaria, la peritonitis secundaria es típicamente polimicrobiana. En el caso de perforación en la porción inferior del tracto gastrointestinal, la combinación de ampicilina, gentamicina y clindamicina o metronidazol cubre bien las infecciones por *E. coli*, *Klebsiella* y *Bacteroides* spp., así como por enterococos. Una alternativa podría ser la piperacillina/tazobactam o un carbapenem (imipenem-cilastatina, meropenem, ertapenem o doripenem). La cirugía de reparación de la víscera perforada se realiza después de estabilizar al paciente e iniciar el tratamiento antibiótico. Los cultivos intraoperatorios del líquido peritoneal indican si es preciso cambiar el antibiótico. El tratamiento empírico para la peritonitis relacionada con el catéter de diálisis peritoneal puede incluir cefepima o cefazolina intraperitoneal más ceftazidima. Se pueden prevenir las infecciones graves por los catéteres de diálisis peritoneal con una buena higiene del catéter y una retirada/sustitución temprana si hay signos de infección progresiva.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

398.3 Peritonitis aguda secundaria localizada (abceso peritoneal)

Asim Maqbool, Jessica W. Wen y Chris A. Liacouras

ETIOLOGÍA

Los abscesos intraabdominales aparecen con menor frecuencia en los lactantes y en los niños que en los adultos, pero pueden producirse en las vísceras intraabdominales (hígado, bazo, riñones, páncreas, trompas de Falopio y ovarios) o en los espacios interintestinal, periapendicular, subdiafragmático, subhepático, pélvico o retroperitoneal. Los abscesos periapendiculares y pélvicos suelen deberse a una perforación del apéndice. La inflamación transmural, con aparición de fistulas, puede provocar que surjan abscesos intraabdominales en los niños con enfermedad inflamatoria intestinal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre prolongada, la anorexia, los vómitos y la astenia hacen pensar en un absceso intraabdominal. El recuento periférico de leucocitos es alto, al igual que la velocidad de sedimentación eritrocitaria. El absceso apendicular se asocia a dolor localizado y a una masa palpable en la fossa ilíaca derecha. La distensión abdominal, el tenesmo rectal, asociado o no a la emisión de pequeñas cantidades de heces mucosas, y la irritación vesical sugieren un absceso pélvico. El tacto rectal puede revelar una masa dolorosa anterior. Las acumulaciones de gas en el espacio subfrénico, la atelectasia basal, la elevación del hemidiáfragma y el derrame pleural pueden asociarse al absceso subdiafragmático. El absceso del psoas puede originarse por extensión de la infección procedente de una apendicitis retroperitoneal, enfermedad de Crohn o absceso perirrenal o intrarrenal. Los signos abdominales pueden ser mínimos y se presentan en forma de cojera, dolor en la cadera y fiebre. La ecografía, la TC y la RM permiten localizar el absceso intraabdominal; la RM proporciona la mejor resolución para valorar la extensión de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Se debe drenar el absceso y administrar un tratamiento antibiótico adecuado. El drenaje se puede realizar con control radiológico (ecografía o TC) y se puede dejar un catéter permanente, o bien quirúrgicamente, dependiendo de la localización del absceso. Se instaura una cobertura antibiótica inicial de amplio espectro con ampicilina, gentamicina y clindamicina o ciprofloxacino y metronidazol, que se modificará en función de los resultados del antibiograma. El tratamiento de la rotura apendicular complicada con la formación de un absceso puede resultar problemático, ya que la presencia del flemón intestinal puede dificultar la resección quirúrgica. Dicho tratamiento suele consistir en la administración intensiva de antibióticos durante 4-6 semanas seguida de una apendicectomía de intervalo.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 399

Hernia epigástrica

John J. Aiken

Las hernias epigástricas pediátricas son hernias ventrales en la línea media de la pared abdominal, entre la apófisis xifoides del esternón y el ombligo. Las hernias epigástricas son con más frecuencia congénitas que adquiridas. El defecto suele contener solo grasa peritoneal sin un saco peritoneal ni vísceras abdominales. Como la mayoría de las hernias epigástricas son pequeñas y asintomáticas, se desconoce su verdadera incidencia, pero se ha descrito que varía en la infancia desde menos del 1% hasta el 5%. La etiología de las hernias epigástricas se desconoce. Existen dos hipótesis principales. La de las lagunas vasculares propone que la protrusión se produce a través de pequeños espacios creados cuando las lagunas vasculares atraviesan la línea alba, mientras que la hipótesis de la decusación de las fibras tendinosas afirma que la hernia epigástrica se produce solo en sitios donde los pacientes afectados no tienen líneas triples de decusación. Además, las collagenosis no diagnosticadas, el aumento de la presión intraabdominal y, en los pacientes mayores, una incisión previa en la línea media pueden intervenir en el desarrollo de la hernia epigástrica. Las hernias epigástricas pueden ser únicas o múltiples y son 2-3 veces más frecuentes en los varones que en las mujeres. A través del pequeño defecto de la línea media se suele producir una herniación de grasa preperitoneal hacia la pared superficial del abdomen, aunque a medida que el defecto se agranda progresivamente, existe la rara probabilidad de una herniación del contenido intraabdominal. Las hernias epigástricas (incisionales) pueden producirse en un sitio de incisión previa o asociarse con derivaciones ventriculoperitoneales.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las hernias epigástricas suelen presentarse en los niños pequeños como una masa visible o palpable en la línea media, entre el ombligo y la apófisis xifoides del esternón, observada por los progenitores o por el médico de atención primaria. La masa es casi siempre pequeña (<1 cm) y asintomática. Suele estar siempre presente, pero es más evidente en los momentos de irritabilidad o cuando el niño hace prensa abdominal. En ocasiones, la masa es intermitente y el niño refiere dolor localizado a su nivel. La exploración física demuestra una masa firme, directamente en la línea media, en cualquier sitio entre el ombligo y la apófisis xifoides. La masa puede ser intermitente si la grasa se reduce con la relajación de los músculos abdominales. Por lo general, las hernias epigástricas contienen solo grasa preperitoneal y la mayoría no se puede reducir debido al pequeño tamaño del defecto fascial. Pocas veces se observa un defecto fascial sin una masa palpable. La herniación de los intestinos o de las vísceras abdominales en una hernia epigástrica sería muy infrecuente, si el defecto aumenta de tamaño con el tiempo. La masa puede ser dolorosa en la exploración, pero no es frecuente la estrangulación de los contenidos herniarios. La exploración física es casi siempre diagnóstica y no se suelen requerir pruebas de imagen, aunque pueden ser útiles si el diagnóstico no está claro. La ecografía suele mostrar una masa pequeña isoecoica respecto a la grasa subcutánea adyacente y que puede tener una conexión a través de un pequeño defecto fascial con la grasa preperitoneal. La RM podría ser útil para el diagnóstico, pero no suele utilizarse.

La historia natural de la hernia epigástrica es un aumento de tamaño gradual en el tiempo a medida que se va expulsando de modo intermitente más grasa preperitoneal a través del defecto al hacer esfuerzos de prensa abdominal o cuando se produce un aumento de la presión intraabdominal. Si no se trata, el defecto puede aumentar de tamaño y permitir la herniación de vísceras intraabdominales en el interior de un saco peritoneal, lo que sucede sobre todo en adultos. Las hernias epigástricas no se resuelven espontáneamente y, por tanto, la reparación quirúrgica es el tratamiento recomendado. Se debe marcar cuidadosamente el sitio antes de la intervención, porque la masa y el defecto pueden ser difíciles de localizar en una pared abdominal relajada después de la inducción de la anestesia. Se efectúa una incisión transversal limitada sobre la masa y se realiza la disección para delimitar los bordes del defecto fascial. Si hay grasa herniada, se libera por disección de los tejidos subcutáneos y se puede reducir o ligar y extirpar. El defecto se cierra utilizando una sutura absorbible. La piel se cierra con una sutura intradérmica reabsorbible. Las complicaciones postoperatorias son infrecuentes y la tasa de recidiva es baja.

399.1 Hernia incisional

John J. Aiken

La aparición de una hernia en el lugar de una laparotomía previa no es frecuente en la infancia. Las hernias incisionales también se pueden producir en los sitios de incisión de los puertos laparoscópicos utilizados en la cirugía mínimamente invasiva. Entre los factores que aumentan el riesgo de la hernia incisional se incluyen el aumento de la presión intraabdominal, la infección de la herida y la incisión en la línea media. Los sitios de los puertos laparoscópicos plantean dificultades técnicas para visualizar la fascia en una incisión pequeña. Es preferible realizar incisiones abdominales transversales por su mayor resistencia y vascularización sanguínea, que

reducen la probabilidad de infección de la herida y de hernia incisional. Aunque la mayoría de estas hernias necesitará reparación quirúrgica, la intervención se debe retrasar hasta que el estado clínico del niño sea óptimo. Algunas desaparecen, sobre todo las de los lactantes. Algunos autores recomiendan el vendaje elástico para evitar el crecimiento de la hernia y facilitar su curación espontánea. El tratamiento inicial debería ser conservador y la reparación debería diferirse hasta alrededor del año de edad. La incarceración es muy infrecuente en las hernias incisionales, pero es una indicación para una reparación inmediata. Los recién nacidos con defectos de la pared abdominal tienen mayor tendencia a desarrollar hernias a través de una incisión.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Sección 1

Desarrollo y función

Capítulo 400

Abordaje diagnóstico de las neumopatías

Julie Ryu, James S. Hagood
y Gabriel G. Haddad

ANAMNESIS

La anamnesis comienza con una narrativa que ofrecen los progenitores o los cuidadores, con aportaciones de los pacientes. Debe incluir preguntas sobre síntomas respiratorios (disnea, tos, dolor, sibilancias, ronquidos, apnea, cianosis, intolerancia al ejercicio), así como su cronicidad, el momento del día o la noche en el que aparecen y si se asocian con alguna actividad, como el ejercicio o la ingesta de alimento. Además, el aparato respiratorio interactúa con otra serie de sistemas, y pueden ser importantes las preguntas sobre los aparatos cardiovascular y digestivo y sobre los sistemas nervioso central, hematológico e inmunitario. Las preguntas sobre reflujo gástrico, malformaciones congénitas (malformaciones de la vía aérea, disinesia ciliar) y estado inmunitario pueden tener importancia en los pacientes con neumonías de repetición. Es esencial preguntar por los antecedentes familiares, y se deben incluir preguntas sobre los hermanos y otros familiares cercanos con síntomas similares o con enfermedades crónicas con componente respiratorio.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La disfunción respiratoria produce con frecuencia alteraciones detectables del patrón respiratorio. En la tabla 81.1 se recogen los valores de la frecuencia respiratoria normal, que dependen de muchos factores, especialmente de la edad. Es necesario medir repetidamente la frecuencia respiratoria, ya que es muy sensible a estímulos externos, sobre todo en niños pequeños. La frecuencia respiratoria durante el sueño es más reproducible en los lactantes que la obtenida durante la alimentación o el ejercicio. La frecuencia respiratoria es muy variable en los lactantes, pero la media es de 40-50 respiraciones/min durante las primeras semanas de vida y, en general, menor de 60 respiraciones/min en los primeros días de vida.

Las alteraciones del control de la respiración pueden determinar que el niño respire a baja frecuencia o de forma periódica. Los trastornos mecánicos producen cambios compensadores dirigidos generalmente a modificar la ventilación minuto para mantener la ventilación alveolar. La disminución de la distensibilidad pulmonar conlleva un aumento de la fuerza muscular y de la frecuencia respiratoria, lo que determina incrementos variables de las retracciones de la pared torácica (tiraje) y del aleteo nasal. Los movimientos respiratorios de los niños con neumopatías restrictivas son superficiales. La aparición de un quejido respiratorio es frecuente cuando el niño intenta aumentar su **capacidad residual funcional (FRC)**, cerrando la glotis al final de la inspiración. La FRC es la cantidad de aire que queda en los pulmones después de una inspiración a volumen corriente. Los niños con una neumopatía obstructiva pueden respirar más lenta y profundamente. Cuando la obstrucción es **extratorácica** (de la nariz al tercio medio de la tráquea), la inspiración dura más que la espiración, y con frecuencia se ausculta un estridor inspiratorio (un sonido monófonico predominantemente inspiratorio) (fig. 400.1). Cuando es **intratorácica**, la espiración dura más que la inspiración y el paciente suele emplear los músculos respiratorios accesorios. La obstrucción intratorácica produce atrapamiento aéreo y, por

tanto, un volumen residual mayor, además de un posible aumento de la FRC (fig. 400.2).

En lactantes pequeños, la utilidad de la *percusión pulmonar* se ve limitada porque no se puede discriminar bien entre los sonidos que se originan en tejidos muy próximos entre sí. En adolescentes y adultos la percusión suele ser mate en las neumopatías restrictivas y en los trastornos en los que hay derrame pleural, neumonía y atelectasia, y timpánica en las enfermedades obstructivas (asma y neumotórax).

La *auscultación* confirma la presencia de prolongación inspiratoria o espiratoria y aporta información sobre la simetría y la calidad del desplazamiento de aire. Además, con frecuencia detecta sonidos anómalos o adventicios, como **estridor**; **crepitantes** o **estertores**, sonidos discontinuos de tono alto durante la inspiración y más raramente en la fase inicial de la espiración, que indican que se han abierto espacios aéreos que estaban cerrados, y **sibilancias**, sonidos musicales continuos, que se deben en general a la aparición de flujo turbulento en las vías respiratorias estrechas (tabla 400.1). Las **acropaquias** constituyen un signo de hipoxia crónica y de neumopatía crónica (fig. 400.3), pero pueden tener un origen extrapulmonar (tabla 400.2).

GASOMETRÍA ARTERIAL

La función principal del aparato respiratorio es eliminar dióxido de carbono de la sangre venosa sistémica que llega a los pulmones y añadir oxígeno. La composición del gas inspirado, la ventilación, la perfusión, la difusión y el metabolismo de los tejidos tienen una influencia importante sobre los gases de la sangre arterial.

La presión total de la atmósfera al nivel del mar es 760 torr. Al aumentar la altitud disminuye la presión atmosférica. La presión atmosférica total es igual a la suma de las presiones parciales que ejercen todos los gases que componen la atmósfera. El aire alveolar está humidificado al 100%, por lo que en los cálculos del gas alveolar se supone que el gas inspirado también está humidificado al 100%. A una temperatura de 37 °C y una humedad del 100%, el vapor de agua ejerce una presión de 47 torr, independientemente de la altura. En la naturaleza, la atmósfera está formada por un 20,93% de oxígeno. La **presión parcial de oxígeno en el gas inspirado (PiO₂)** al nivel del mar es, por lo tanto, $(760 - 47) \times 20,93\% = 149$ torr. Cuando se respira oxígeno al 40% al nivel del mar, la PiO₂ es $(760 - 47) \times 40\% = 285$ torr. A mayores altitudes, respirando diferentes concentraciones de oxígeno, la PiO₂ es menor que al nivel del mar, dependiendo de la presión atmosférica que exista. En Denver (altitud de 1609 m y presión barométrica de 632 torr), la PiO₂ en el aire ambiente es $(632 - 47) \times 20,93\% = 122$ torr, y con oxígeno al 40% es $(632 - 47) \times 40\% = 234$ torr.

El **volumen minuto** es el producto del V_T y la frecuencia respiratoria. Parte del V_T ocupa las vías respiratorias de conducción (espacio muerto anatómico), que no contribuye al intercambio de gases en los alvéolos. La **ventilación alveolar** es el volumen de aire atmosférico que entra en los alvéolos, y se calcula como $(V_T - \text{espacio muerto}) \times \text{frecuencia respiratoria}$. La ventilación alveolar es inversamente proporcional a la PCO₂ arterial (PaCO₂). Cuando la ventilación alveolar se reduce a la mitad, la PaCO₂ aumenta al doble. Por el contrario, el aumento de la ventilación alveolar al doble reduce la PaCO₂ en el 50%. La **PO₂ alveolar (PAO₂)** se calcula con la **ecuación del aire alveolar** como se señala a continuación, donde R es el cociente respiratorio. Con fines prácticos, se sustituye la PACO₂ por la **PCO₂ arterial (PaCO₂)**, y se asume que R es 0,8. De acuerdo con la ecuación del aire alveolar, para una PiO₂ determinada, un aumento de la PaCO₂ de 10 torr da lugar a una disminución de la PAO₂ de $10 \div 0,8$, o $10 \times 1,25$, o 12,5 torr. Es decir, se producen cambios inversamente proporcionales de la PAO₂ con una magnitud de 1,25 veces los cambios de la PACO₂ (o la PaCO₂).

Después de haber determinado la composición del gas alveolar por las condiciones del gas inspirado y el proceso de la ventilación, el intercambio de gases se produce mediante el proceso de difusión y equilibrado del gas alveolar con la sangre capilar pulmonar. La difusión depende de la barrera alveocapilar y del tiempo disponible para que se alcance el equilibrio. En personas sanas, el equilibrio entre el gas alveolar y la sangre capilar pulmonar es completo tanto para el oxígeno como para el dióxido de carbono. En enfermedades en las que hay un aumento anormal de la barrera alveocapilar (enfermedades intersticiales alveolares), o cuando disminuye el tiempo disponible para que se alcance el equilibrio (aumento de la velocidad del flujo

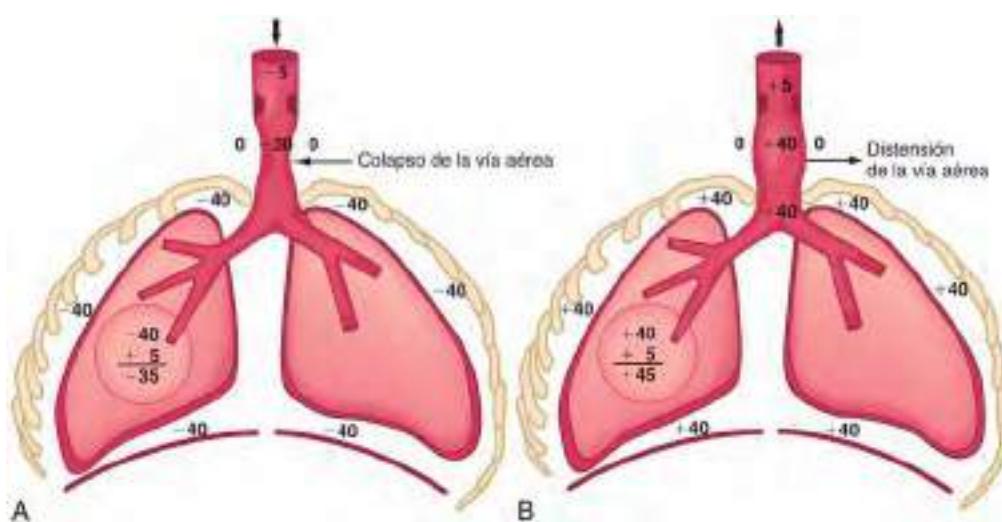


Fig. 400.1 A, En la obstrucción de la vía aérea extratorácica, el aumento de la presión negativa durante la inspiración se transmite en sentido ascendente hasta el lugar de la obstrucción. Esto da lugar a colapso de la vía aérea extratorácica por debajo del lugar de la obstrucción. Obsérvese que se comparan las presiones con la presión atmosférica, que tradicionalmente se representa como 0 cmH₂O. La presión de retroceso elástico pulmonar se elige arbitrariamente como 5 cmH₂O en aras de la sencillez. B, Durante la espiración, la presión positiva por debajo del lugar de la obstrucción lleva a la distensión de la vía aérea extratorácica y a una mejora de los síntomas.

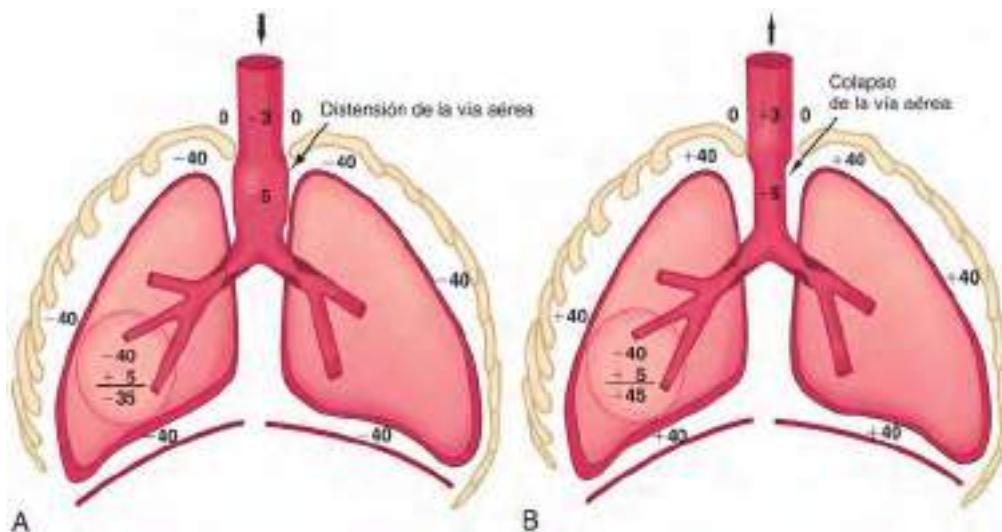


Fig. 400.2 A y B, En la obstrucción de la vía aérea intrapulmonar, un segmento de la vía aérea intratorácica aún mayor que en la obstrucción de la vía aérea intratorácica extrapulmonar, está sometido a cambios de presión. Estas lesiones se asocian a un marcado aumento de la obstrucción de la vía aérea durante la espiración.

Tabla 400.1 Sonidos respiratorios

SONIDOS BÁSICOS	MECANISMOS	ORIGEN	ACÚSTICA	IMPORTANCIA
Pulmonar	Flujo turbulento, remolinos, otros	Vía aérea central (espiración), lobular o segmentaria (inspiración)	Ruido filtrado de paso bajo (<100 a >1.000 Hz)	Ventilación regional, calibre de la vía aérea
Traqueal	Flujo turbulento, flujo que impacta contra las paredes de la vía aérea	Faringe, laringe, tráquea, vías aéreas grandes	Ruido con resonancias (<100 a >3.000 Hz)	Configuración de la vía aérea superior
SONIDOS ADVENTICIOS				
Sibilancias	Vibración de la pared de la vía aérea, formación de remolinos, otros	Vías aéreas centrales e inferiores	Sinusoidal (<100 a >1.000 Hz, duración habitualmente >80 ms)	Obstrucción de la vía aérea, limitación al flujo
Roncus	Rotura de películas líquidas, vibración de la pared de la vía aérea	Vías aéreas de mayor tamaño	Serie de sinusoides rápidamente atenuados (habitualmente <300 Hz y duración <100 ms)	Secreciones, colapsabilidad anormal de la vía aérea
Crepitantes	Tensión-relajación de la pared de la vía aérea	Vías aéreas centrales e inferiores	Deflexiones de onda rápidamente atenuadas (duración habitualmente <20 ms)	Cierre de las vías aéreas, secreciones

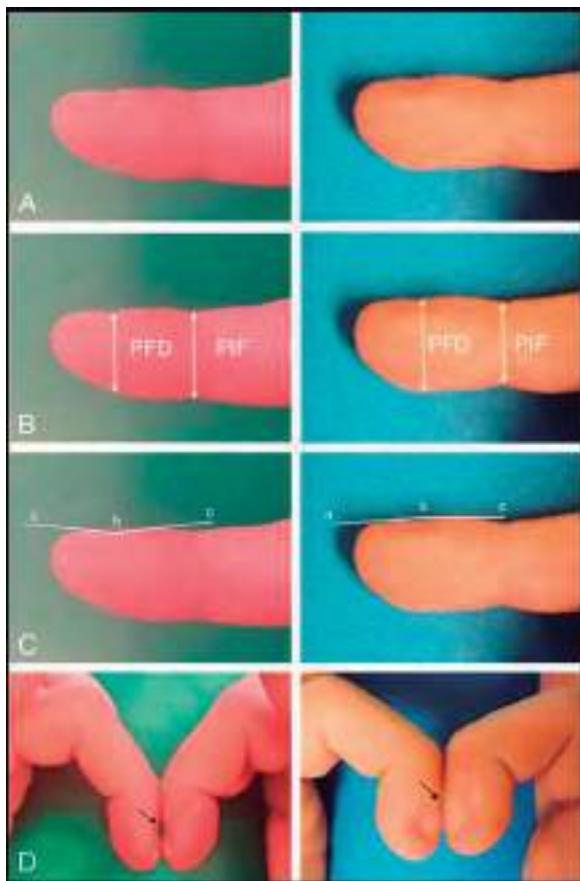


Fig. 400.3 **A.** Dedo de la mano normal y con acropaquia vistos de perfil. **B.** El dedo normal muestra una razón de profundidad de la falange distal (PFD)/profundidad interfalángica (PIF) <1. El dedo con acropaquia tiene una razón PFD/PIF >1. **C.** El dedo normal de la izquierda tiene un perfil normal (abc) con un ángulo <180°. El dedo con acropaquia muestra un ángulo del perfil >180°. **D.** El signo de Schamroth se observa en el dedo con acropaquia como pérdida del espacio romboide entre las bases de las uñas (flecha) que se observa en el dedo normal. (De Wilmott RW, Bush A, Deterding RR, et al: Kendig's disorders of the respiratory tract in children, ed 9, Philadelphia, 2019, Elsevier [Fig. 1.14 , p. 20].)

sanguíneo), la difusión es incompleta. Debido a su mayor solubilidad en un medio líquido, el dióxido de carbono es 20 veces más difusible que el oxígeno. Por lo tanto, las enfermedades con trastornos de la difusión se caracterizan por **gradientes alveoloarteriales de oxígeno (A-aO₂)** elevados e hipoxemia. No se produce una elevación significativa del CO₂ como consecuencia de un defecto de la difusión salvo que también haya hipovenitalación.

La sangre venosa que llega a los pulmones se «arterializa» después de haber finalizado la difusión. Después de la arterialización completa, la sangre capilar pulmonar debe tener las mismas PO₂ y PCO₂ que los alvéolos. La composición de los gases de la sangre arterial es diferente de la de los alvéolos, incluso en condiciones normales, porque en los pulmones normales hay una determinada cantidad de ventilación del espacio muerto, además de mezcla venosa. La ventilación del espacio muerto hace que la PaCO₂ sea mayor que la PACO₂, mientras que la mezcla venosa, o cortocircuito de derecha a izquierda, hace que disminuya la PaO₂ en comparación con la composición del gas alveolar (fig. 400.4). La PaO₂ refleja la cantidad de oxígeno disuelto en la sangre, que es un componente relativamente pequeño del contenido total de oxígeno sanguíneo. Por cada 100 torr de PO₂ hay 0,3 ml de O₂ disueltos en 100 ml de sangre. El contenido total de oxígeno sanguíneo está formado por el oxígeno disuelto y el oxígeno unido a la hemoglobina (Hb). Cada gramo de Hb transporta 1,34 ml de O₂ cuando está saturada al 100% con oxígeno. Por lo tanto, 15 g de Hb transportan 20,1 ml de oxígeno. El **contenido arterial de oxígeno (CaO₂)**, expresado en ml de O₂/dl de sangre, se puede calcular como (PaO₂ × 0,003) + (Hb × 1,34 × SO₂), donde Hb se expresa en gramos de Hb por cada decilitro de sangre y SO₂ es el porcentaje de saturación de la oxihemoglobina. La relación entre la PO₂ y la cantidad de oxígeno

Tabla 400.2 Enfermedades no pulmonares asociadas a acropaquias

CARDIACAS

Cardiopatías congénitas cianóticas
Endocarditis bacteriana
Insuficiencia cardiaca crónica

HEMATOLÓGICAS

Talasemia
Metahemoglobinemia congénita (infrecuente)

DIGESTIVAS

Enfermedad de Crohn
Colitis ulcerosa
Disentería crónica, esprúe
Poliposis colónica
Hemorragia digestiva grave
Linfoma del intestino delgado
Cirrosis hepática (incluyendo deficiencia de α₁-antitripsina)
Hepatitis crónica activa

OTRAS

Deficiencia tiroidea (acropaquia tiroidea)
Tirotoxicosis
Pielonefritis crónica (infrecuente)
Tóxicos (p. ej., arsénico, mercurio, berilio)
Granulomatosis linfomatoidea
Enfermedad de Fabry
Enfermedad de Raynaud, esclerodermia
Enfermedad de Hodgkin
Familiar

ACROPAQUIAS UNILATERALES

Trastornos vasculares (p. ej., aneurisma de la arteria subclavia, fístula arteriovenosa braquial)
Subluxación de hombro
Lesión del nervio mediano
Traumatismo local

De Pasterkamp H: The history and physical examination. En Wilmott RW, Boat TF, Bush A, et al, editors: *Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children*, ed 8, Philadelphia, 2012, Elsevier.

que transporta la Hb es la base de la curva de disociación de la O₂-Hb (fig. 400.5). La PO₂ a la que la Hb está saturada en un 50% se denomina P₅₀. A un pH normal, la Hb está saturada al 94% a una PO₂ de 70, y se consigue un aumento adicional escaso de la saturación con valores de PO₂ mayores. Cuando la PO₂ es <50 hay una fuerte caída de la saturación y, por tanto, del contenido de oxígeno.

La capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos es el producto del contenido de oxígeno y el gasto cardíaco. Cuando la Hb está saturada hasta casi el 100%, la sangre contiene aproximadamente 20 ml de oxígeno por cada 100 ml, o 200 ml/l. En un adulto sano, el gasto cardíaco es aproximadamente 5 l/min, el transporte de oxígeno 1.000 ml/min y el consumo de oxígeno 250 ml/min. La sangre venosa mixta que vuelve al corazón tiene una PO₂ de 40 torr y está saturada con oxígeno al 75%. El contenido de oxígeno de la sangre, el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno son determinantes importantes de la saturación de oxígeno en la sangre venosa mixta. En condiciones estables del contenido de oxígeno sanguíneo y de su consumo, la saturación venosa mixta es un indicador importante del gasto cardíaco. En esta situación, la disminución de la saturación venosa mixta indica reducción del gasto cardíaco.

Las observaciones clínicas y la interpretación de los valores de la gasometría arterial son fundamentales para localizar el origen de la lesión y estimar su gravedad (tabla 400.3). Los gases sanguíneos reflejan la hipovenitalación alveolar global, que se manifiesta por elevación de la PACO₂ con una reducción proporcional de la PaO₂, según lo determina la ecuación del aire alveolar. Un aumento de la PaCO₂ de 20 torr reduce la PaO₂ en 20 × 1,25 o 25 torr. Si no hay una enfermedad parenquimatoso ni cortocircuito intrapulmonar, estas lesiones responden muy bien al oxígeno suplementario, que consigue revertir la hipoxemia. Se observan valores similares de los gases sanguíneos, que muestran hipovenitalación alveolar y respuesta al oxígeno suplementario en pacientes con depresión del centro respiratorio e ineficacia de la función neuromuscular, alteraciones que dan lugar a una insuficiencia respiratoria. Se puede distinguir fácilmente a estos

pacientes de los que tienen una obstrucción de las vías respiratorias por su débil esfuerzo respiratorio.

En la obstrucción de las vías respiratorias intrapulmonares (asma, bronquiolitis), los gases sanguíneos reflejan el desequilibrio ventilación-perfusión y la mezcla venosa. En esas enfermedades, la obstrucción no es uniforme en todas las zonas de los pulmones, lo que hace que haya áreas hiperventiladas y áreas hipoventiladas. La sangre capilar pulmonar que procede de las áreas hiperventiladas tiene mayor PO₂ y menor PCO₂, mientras que la procedente de áreas hipoventiladas tiene menor PO₂ y mayor PCO₂. Una PCO₂ sanguínea menor en las áreas hiperventiladas puede compensar la mayor PCO₂ en las áreas hipoventiladas, porque la curva de disociación de la Hb-CO₂ es relativamente lineal. En la enfermedad leve predominan las áreas hiperventiladas, lo que da lugar a hipocapnia. La elevación de la PaO₂ en las áreas hiperventiladas no puede compensar la reducción de la PaO₂ en las áreas hipoventiladas por la forma de la

curva de disociación de la O₂-Hb. La consecuencia es la mezcla venosa, la desaturación arterial y la disminución de la PaO₂ (v. fig. 400.4). Al aumentar la gravedad de la enfermedad, aumenta el número de áreas hipoventiladas, lo que da lugar a la normalización de la PaCO₂ y a una reducción adicional de la PaO₂. Una PaCO₂ normal o ligeramente elevada en el asma debe ser contemplada con preocupación como un posible indicador de insuficiencia respiratoria inminente. En la obstrucción grave de las vías aéreas intrapulmonares predominan las áreas hipoventiladas, lo que lleva a hipercapnia, acidosis respiratoria e hipoxemia. El grado en el que el oxígeno suplementario incrementa la PaO₂ depende de la gravedad de la enfermedad y la magnitud de la mezcla venosa.

En las enfermedades alveolares e intersticiales, los gases sanguíneos reflejan tanto el cortocircuito intrapulmonar de derecha a izquierda como la barrera a la difusión. La hipoxemia es el dato fundamental de estas enfermedades y aparece en fases tempranas de la enfermedad. La PaCO₂ es normal o está reducida. Se observa un aumento de la PaCO₂ únicamente en las fases tardías de la enfermedad, cuando la fatiga muscular y el agotamiento ocasionan hipoventilación. En comparación con otras lesiones, en el cortocircuito y los trastornos de la difusión la respuesta al oxígeno suplementario es relativamente escasa.

La mayor parte de las entidades clínicas se manifiesta con lesiones mixtas. Un niño con un anillo vascular también puede tener una zona de atelectasia; la gasometría arterial refleja estos dos procesos. Los valores de la gasometría reflejan la lesión más dominante.

La gasometría arterial posiblemente sea la prueba única más útil y rápida para estudiar la función pulmonar. Aunque esta prueba no especifica la

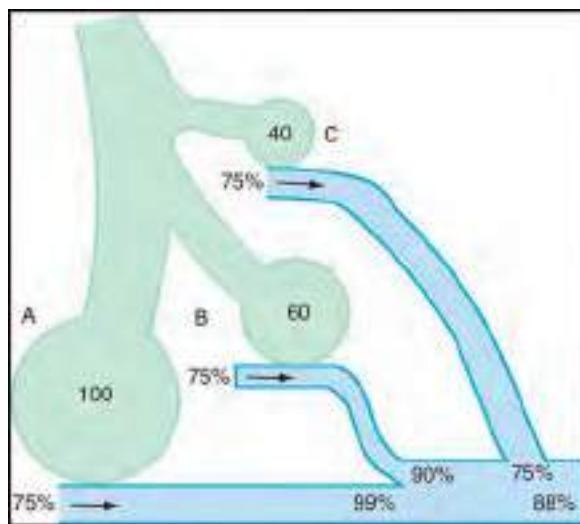


Fig. 400.4 Diagrama que muestra los efectos de la disminución de los cocientes ventilación-perfusión sobre la oxigenación arterial en los pulmones. Se ilustran tres unidades alveolocapilares. La unidad A tiene una ventilación normal y una PO₂ alveolar de 100 mmHg (se muestra por el número del centro del espacio). La sangre que circula por esta unidad eleva su saturación de oxígeno del 75% (la saturación de la sangre venosa mixta) al 99%. La unidad B tiene un cociente ventilación-perfusión menor y una PO₂ alveolar menor, 60 mmHg. La sangre que atraviesa esta unidad alcanza una saturación de tan solo el 90%. Por último, la unidad C no está ventilada. Su PO₂ es equivalente a la de la sangre venosa, que atraviesa la unidad sin modificaciones. La saturación de oxígeno de la sangre arterial refleja las contribuciones ponderadas de estas tres unidades. Si se asume que cada unidad tiene el mismo flujo sanguíneo, la sangre arterial tendría una saturación de tan solo el 88%. El desequilibrio ventilación-perfusión es el mecanismo más frecuente de hipoxemia arterial en las enfermedades pulmonares. El oxígeno suplementario incrementa la PO₂ arterial elevando la PO₂ alveolar en unidades pulmonares que, como B, tienen un cociente ventilación-perfusión >0.

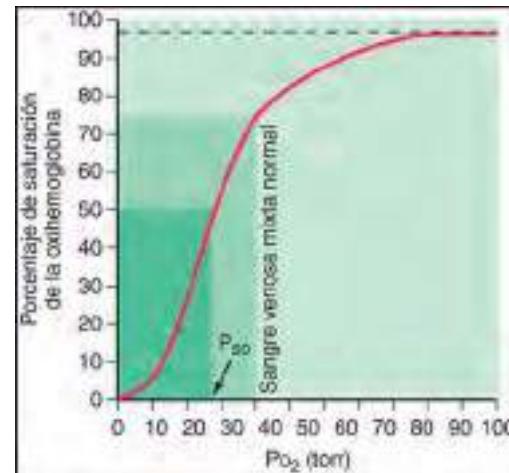


Fig. 400.5 Curva de disociación de la oxihemoglobina. La P₅₀ de la sangre del adulto es de aproximadamente 27 torr. En condiciones basales, la sangre venosa mixta tiene una PO₂ de 40 torr y una saturación de oxihemoglobina del 75%. En la sangre arterial, estos valores son 100 torr y 97,5%, respectivamente. Obsérvese que hay una brusca disminución de la saturación de la oxihemoglobina con valores de PaO₂ <50 torr, pero se consigue un aumento relativamente pequeño de la saturación con valores de PO₂ >70 torr.

Tabla 400.3 Interpretación de los valores de la gasometría arterial

LESIÓN	EFFECTO	GSA TÍPICA
Obstrucción de la vía aérea central (por encima de la carina), o Depresión del centro respiratorio, o Función neuromuscular ineficaz	Hipoventilación alveolar uniforme	Aumento temprano de la PCO ₂ Reducción proporcional de la PO ₂ dependiendo de la ecuación del aire alveolar Respuesta al oxígeno suplementario: excelente
Obstrucción de la vía aérea intrapulmonar	Mezcla venosa Desequilibrio ventilación-perfusión	Leve: ↓ PCO ₂ , ↓ PO ₂ Moderada: PCO ₂ «normal», ↓↓ PO ₂ Grave: ↑↑ PCO ₂ , ↓↓ PO ₂ Respuesta al oxígeno suplementario: buena
Patología alveolar-intersticial	Defecto de la difusión cortocircuito D → I	Disminución temprana de la PO ₂ dependiendo de la gravedad PCO ₂ normal o baja. ↑ PCO ₂ si aparece fatiga Respuesta al oxígeno suplementario: moderada a mala

GSA, gasometría arterial.

causa de la enfermedad ni la naturaleza propia del proceso patológico, puede proporcionar una valoración global del estado funcional del sistema respiratorio e indicios de la patogenia de la enfermedad. Dado que la detección de la cianosis depende del color de la piel, la perfusión y la concentración sanguínea de Hb, su detección clínica mediante inspección es poco fiable como signo de hipoxemia. La hipertensión arterial, la diaforesis y la taquicardia son signos tardíos de hipoventilación, que además no son exclusivos de este cuadro.

El intercambio gaseoso se valora con mayor exactitud midiendo directamente la presión parcial de oxígeno (PO_2), la presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2) y el pH arteriales. La muestra de sangre se debe obtener en condiciones anaeróbicas en una jeringa heparinizada que contenga la cantidad justa de solución de heparina para desplazar el aire de la jeringa. Se debe sellar la jeringa, colocarla en hielo y analizarla inmediatamente. Aunque en muchos procesos no existen alternativas a esta técnica, es necesaria una punción arterial, y en gran medida ha sido sustituida por la monitorización no invasiva, como el análisis de muestras de sangre capilar y/o la saturación de oxígeno.

Hay que tener en cuenta la edad y la situación clínica del paciente al interpretar las presiones parciales de los gases sanguíneos. Salvo en los neonatos, se considera anormal un valor de PO_2 arterial $<85 \text{ mmHg}$ cuando el niño respira aire ambiente al nivel del mar. El cálculo del gradiente alveoloarterial de oxígeno es útil para determinar el estado de oxigenación arterial, sobre todo cuando el paciente no respire aire ambiente o tenga hipercapnia. Una PCO_2 arterial $>45 \text{ mmHg}$ suele indicar hipoventilación o desequilibrio ventilación-perfusión grave, salvo que refleje la compensación respiratoria de una alcalosis metabólica (v. cap. 68).

TRANSLUMINACIÓN DEL TÓRAX

En los lactantes de hasta 6 meses se puede diagnosticar un neumotórax (v. cap. 122.14) mediante transluminación de la pared torácica con una sonda luminosa de fibra óptica. La presencia de aire libre dentro del espacio pleural suele ocasionar un halo de luz de gran tamaño en la piel que rodea la sonda. La comparación con la región torácica contralateral es generalmente muy útil para interpretar los hallazgos. Esta prueba es poco fiable en los pacientes mayores y cuando hay atelectasia o enfisema subcutáneo.

TÉCNICAS RADIOGRÁFICAS

Radiografía de tórax

Siempre que se pueda se deben realizar radiografías posteroanterior y lateral (en posición eructa y en inspiración completa), excepto cuando el niño se encuentre en una situación médica inestable (fig. 400.6). Aunque pueden ser útiles en esta última situación, las radiografías obtenidas con aparatos portátiles pueden generar imágenes algo distorsionadas. Las radiografías obtenidas en espiración con frecuencia se interpretan incorrectamente, aunque puede ser útil comparar las radiografías en inspiración y espiración en niños con sospecha de aspiración de un cuerpo extraño (la ausencia de vaciamiento del pulmón indica obstrucción bronquial: cap. 414). Aunque las radiografías obtenidas en decúbito son difíciles de

interpretar cuando existe líquido dentro de una cavidad o en el espacio pleural, si se sospecha derrame pleural (v. cap. 429) está indicado realizar radiografías en decúbito.

Radiografía de la vía respiratoria superior

Una radiografía lateral del cuello puede aportar información muy valiosa sobre una obstrucción de la vía aérea superior (v. cap. 412) y, principalmente, sobre el estado de los espacios retrofaríngeo, supraglótico y subglótico (que también se deben visualizar en una radiografía posteroanterior) (fig. 400.7). Con frecuencia es fundamental saber en qué fase de la respiración se obtuvo la radiografía para poder interpretarla bien. También son útiles las radiografías amplificadas de la vía aérea. Los pacientes con sospecha de obstrucción no deben quedarse solos en el departamento de radiología.

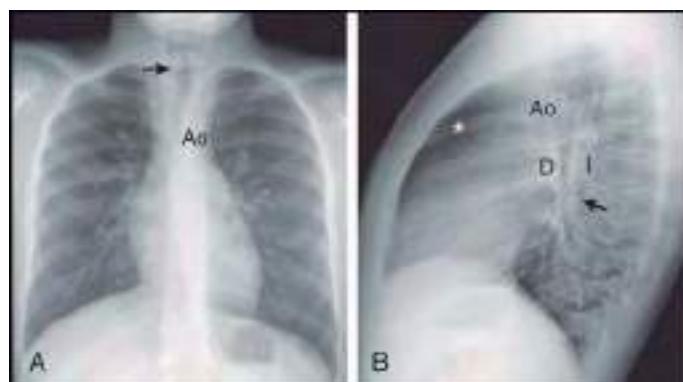


Fig. 400.6 Aspecto normal de la tráquea y los pulmones en una radiografía de tórax. **A**, En la proyección frontal hay un estrechamiento normal de la tráquea subglótica (flecha). La tráquea se dirige hacia abajo con un diámetro bastante uniforme hasta el nivel de la carina aparte de una ligera indentación lisa a nivel del cayado aórtico (Ao). Los pulmones están insuflados de forma simétrica, con arborización normal de los vasos pulmonares. Los hemidiafragmas son convexos, no están aplastados. El tamaño del corazón normal es menor del 50% de la dimensión transversal del tórax. **B**, En la proyección lateral, la tráquea tiene un diámetro uniforme hasta el nivel del cayado aórtico, a excepción de una pequeña impresión lisa por el cayado aórtico por delante (Ao). Los hemidiafragmas son convexos. El corazón ocupa menos del 50% de la dimensión anteroposterior del tórax y no debe ocupar el espacio claro retroesternal (asterisco). El bronquio intermedio (flecha) tiene un trayecto posterior a la arteria pulmonar derecha (D), y el cayado de la arteria pulmonar izquierda (I) se proyecta detrás de la carina. (De Walters MM, Robertson RL, editors: Pediatric radiology—The requisites, ed 4, Philadelphia, 2017, Elsevier [Fig. 2.11].)

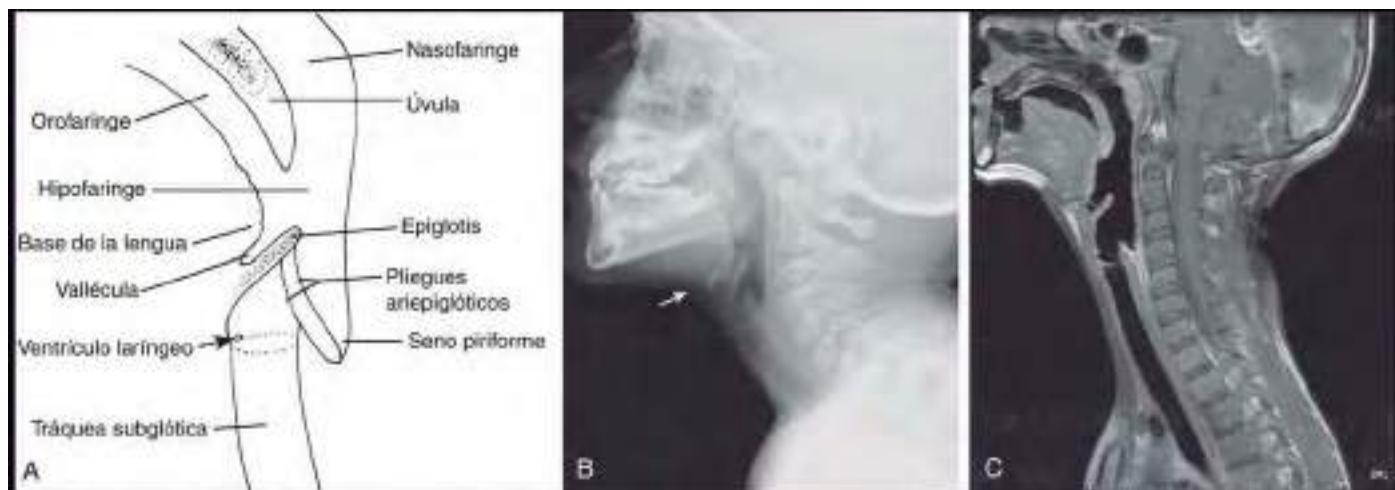


Fig. 400.7 **A**, Diagrama que muestra la anatomía normal de la vía aérea superior. **B**, Radiografía lateral de las partes blandas del cuello correspondiente. **C**, Resonancia magnética sagital potenciada en T1. El hueso hioides «señala» la epiglottis en la radiografía (flecha). (De Walters MM, Robertson RL, editors: Pediatric radiology—The requisites, ed 4, Philadelphia, 2017, Elsevier [Fig. 2.5].)

Radiografías sinusales y nasales

Hay incertidumbre sobre la utilidad general de la exploración radiológica de los senos por el elevado número de radiografías con hallazgos positivos (sensibilidad y especificidad bajas). Estas pruebas no son necesarias para confirmar el diagnóstico de sinusitis en niños menores de 6 años. La tomografía computarizada (TC) está indicada cuando se requiere cirugía, en casos de complicaciones debidas a sinusitis en pacientes con inmunodeficiencia y en casos de infección sinusal recurrente que no responden al tratamiento médico.

Tomografía computarizada y resonancia magnética del tórax

La TC y la resonancia magnética (RM) del tórax pueden ofrecer imágenes de mayor calidad y sensibilidad de lo que es posible con otras modalidades de imagen. La TC del tórax identifica las alteraciones tempranas en niños con fibrosis quística antes de que se puedan detectar cambios patológicos con radiografías simples de tórax o con pruebas de función pulmonar. Sin embargo, deben hacerse varias consideraciones. La TC de tórax convencional precisa dosis de radiación mucho mayores que las radiografías simples (v. cap. 736). El tiempo necesario para realizar una TC del tórax, y los artefactos que introduce el movimiento respiratorio y corporal, exigen el uso de sedación para esta técnica en muchos lactantes y niños pequeños. Sin embargo, las mejoras de los equipos y los programas informáticos han reducido de manera drástica las dosis de radiación necesarias además del tiempo de estudio, lo que evita la necesidad de sedación en muchos pacientes. La TC del tórax es particularmente útil para evaluar lesiones muy pequeñas (p. ej., metástasis tempranas, lesiones mediastínicas y pleurales, lesiones parenquimatosas sólidas o quísticas, embolia pulmonar y bronquiectasias). El uso de un medio de contraste intravenoso durante la TC realza las estructuras vasculares, lo que permite distinguir los vasos de otras densidades de partes blandas. En la RM no se utilizan radiaciones ionizantes, pero los tiempos de estudios siguen siendo prolongados y es necesaria la sedación para reducir el movimiento espontáneo. La utilidad de la RM del tórax está limitada fundamentalmente al análisis de la anatomía mediastínica, hilar y vascular. La RM no permite evaluar correctamente las estructuras y lesiones parenquimatosas.

Radioscopia

La radioscopia resulta especialmente útil para valorar el estridor y los movimientos anómalos del diafragma o el mediastino. Muchos procedimientos, como la aspiración con aguja y la biopsia de una lesión periférica, se realizan mejor con la ayuda de radioscopia, TC o ecografía. La grabación en video, que no incrementa la exposición a la radiación, permite un estudio detallado al poder reproducirse la visualización tras una corta exposición a la radioscopia.

Tránsito baritado

El tránsito baritado, que se realiza con fluoroscopia y con radiografías, está indicado para el estudio de pacientes con neumonías de repetición, tos persistente de etiología indeterminada, estridor o sibilancias mantenidas. La técnica se puede modificar usando bario de distintas texturas y espesores, que van de líquidos poco espesos a sólidos, lo que permite evaluar la mecánica de la deglución, la presencia de anillos vasculares (v. cap. 413) y la existencia de fistulas traqueoesofágicas (v. cap. 345), sobre todo ante la sospecha de aspiración. La esofagografía con contraste también se ha usado para valorar a los recién nacidos con sospecha de atresia esofágica, aunque esta técnica se asocia a un elevado riesgo de aspiración pulmonar y, en general, no se recomienda. El tránsito baritado suele ser útil para valorar un posible reflujo gástricoesofágico (v. cap. 349), aunque debido a la elevada incidencia de reflujo asintomático en los lactantes, la aplicación clínica de los hallazgos puede no resultar sencilla.

Arteriografía pulmonar y aortografía

La arteriografía pulmonar se ha usado para realizar una valoración detallada de la vascularización pulmonar. Esta técnica de imagen ha sido útil también para estudiar el flujo sanguíneo pulmonar y diagnosticar malformaciones congénitas, como agenesia lobular, pulmón hipertransparente unilateral, anillos vasculares y malformaciones arteriovenosas. Además, la arteriografía pulmonar a veces puede resultar también útil para valorar lesiones sólidas o quísticas. La aortografía torácica muestra el cayado aórtico y sus ramas principales, así como la circulación pulmonar sistémica (bronquial). Sirve para valorar los anillos vasculares y la sospecha de secuestro pulmonar. Aunque la mayoría de las hemoptisis se originan en las arterias bronquiales, la arteriografía bronquial no suele ser útil para el diagnóstico y el tratamiento de la hemorragia intrapulmonar en niños. La ecocardiografía en tiempo real

y Doppler, así como la TC torácica, son métodos no invasivos que suelen aportar una información parecida; por lo tanto, actualmente la arteriografía se realiza con poca frecuencia.

Relación ventilación-perfusión y gammagrafía pulmonar

La fuerza gravitacional aleja al pulmón de la zona no dependiente de la pleura parietal. En consecuencia, los alvéolos y las vías respiratorias de las zonas no dependientes (los lóbulos superiores en la posición erguida) de los pulmones están sometidos a mayor presión intrapleural negativa durante la respiración a volumen corriente y se mantienen relativamente más insuflados que los alvéolos y las vías respiratorias de las zonas dependientes (los lóbulos inferiores en la posición erguida). Los alvéolos no dependientes son menos distensibles porque ya están más insuflados. Por lo tanto, la ventilación se produce preferentemente en las zonas dependientes del pulmón, que son más susceptibles de expandirse durante la inspiración a volumen corriente. Aunque la perfusión también es mayor en las zonas dependientes de los pulmones porque la presión hidrostática en la arteria pulmonar es mayor por la gravedad, el aumento de la perfusión es mayor que el aumento de la ventilación en las porciones dependientes del pulmón. Así, los cocientes favorecen la ventilación en las porciones no dependientes y la perfusión en las porciones dependientes. Como las vías respiratorias de la zona dependiente del pulmón son más estrechas, se cierran antes durante la inspiración. El volumen pulmonar al que empiezan a cerrarse las vías respiratorias inferiores se denomina **capacidad de cierre**. En los niños normales la FRC es mayor que la capacidad de cierre. Durante la respiración a volumen corriente las vías respiratorias se mantienen permeables tanto en las porciones dependientes del pulmón como en las no dependientes. En los recién nacidos la capacidad de cierre es mayor que la FRC, lo que lleva a la perfusión de alvéolos poco ventilados durante la respiración a volumen corriente. Por lo tanto, la PaO₂ de los recién nacidos normales es menor que la de los niños de mayor edad.

Esta relación se altera en diversos estados fisiopatológicos. El movimiento de aire en las vías áreas poco perfundidas se denomina **ventilación del espacio muerto**. Los ejemplos de ventilación del espacio muerto incluyen tromboembolia pulmonar e hipovolemia. La perfusión de alvéolos poco ventilados se denomina **cortocircuito de derecha a izquierda intrapulmonar o mezcla venosa**. Los ejemplos incluyen neumonía, asma y enfermedad de la membrana hialina. En la obstrucción de las vías respiratorias intrapulmonares, la capacidad de cierre está aumentada de forma anómala y puede ser mayor que la FRC. En estas condiciones, la perfusión de los alvéolos poco ventilados durante la respiración a volumen corriente da lugar a mezcla venosa.

La técnica habitual de gammagrafía utiliza una inyección venosa de un material (álbumina sérica humana macroagregada marcada con Tc^{99m}) que se queda atrapado en el lecho capilar pulmonar. La distribución de la radioactividad, proporcional al flujo del lecho capilar pulmonar, es útil para evaluar la embolia pulmonar, así como las malformaciones congénitas cardiovasculares y pulmonares. Los cambios agudos de la distribución de la perfusión pulmonar pueden ser el reflejo de alteraciones de la ventilación pulmonar.

También se puede valorar la distribución de la ventilación pulmonar realizando una gammagrafía tras la inhalación de un gas radiactivo, como el xenón-133. Tras la inyección intravenosa del gas disuelto en suero salino se pueden valorar tanto la perfusión como la ventilación pulmonar realizando un registro continuo de la velocidad de aparición y desaparición del xenón en el pulmón. La aparición de xenón al poco tiempo de la inyección da la medida de la perfusión, y la velocidad de eliminación durante la respiración mide la ventilación en la población pediátrica. La principal indicación de esta prueba es demostrar defectos de la distribución arterial pulmonar, que se pueden producir en las malformaciones congénitas y en la embolia pulmonar. La **TC con reconstrucción helicoidal** tras la inyección de contraste es muy útil para la valoración de los trombos y embolias pulmonares. Se pueden demostrar con facilidad alteraciones de la ventilación regional en el enfisema lobar congénito, la fibrosis quística y el asma.

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

Tradicionalmente los volúmenes pulmonares se miden con un espirograma (fig. 400.8). El **volumen corriente** (V_T) es la cantidad de aire que entra y sale de los pulmones durante cada respiración; en reposo, el V_T es normalmente de 6-7 ml/kg de peso corporal. La **capacidad inspiratoria** es la cantidad de aire que se puede inspirar con un esfuerzo inspiratorio máximo después de la inspiración a V_T . El **volumen de reserva inspiratorio** es la cantidad de aire espirado con un esfuerzo inspiratorio máximo después de la inspiración a V_T .

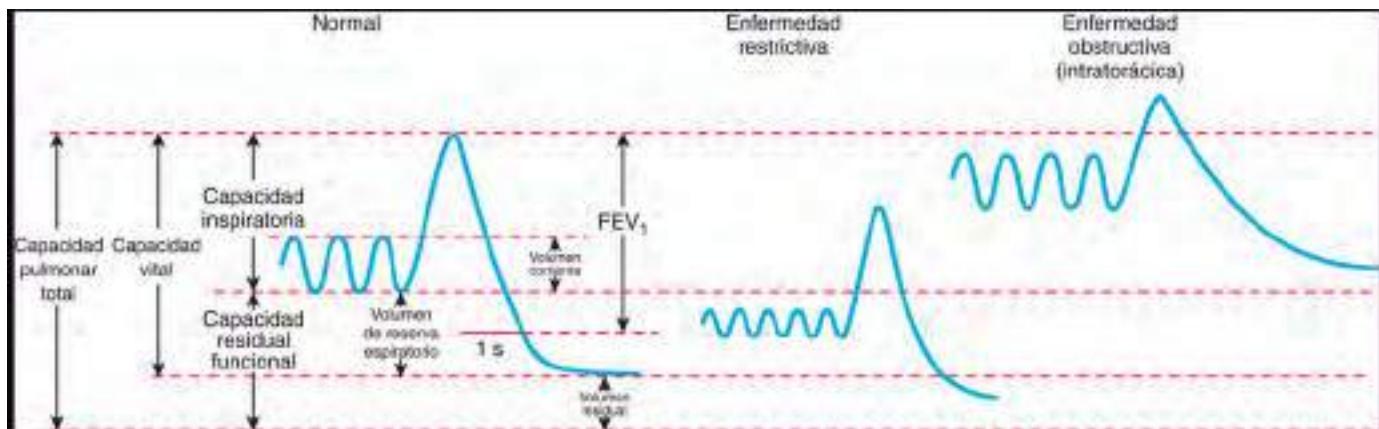


Fig. 400.8 Espirograma que muestra los volúmenes y capacidades. El volumen espiratorio máximo en 1 segundo (FEV_1) es el máximo volumen que se puede expulsar en 1 segundo después de una inspiración máxima. Las enfermedades restrictivas habitualmente se asocian a una disminución de los volúmenes y las capacidades pulmonares. La obstrucción de la vía aérea intrapulmonar produce atrapamiento aéreo y aumento anormal de la capacidad residual funcional y el volumen residual. El FEV_1 y la capacidad vital están reducidos en las enfermedades restrictivas y obstructivas. El cociente del FEV_1 a la capacidad vital es normal en las enfermedades restrictivas, aunque está reducido en las obstructivas.

El volumen de gas que queda en los pulmones después de la espiración máxima se denomina **volumen residual**. Se define la **capacidad vital** (VC) como la cantidad de aire que entra y sale de los pulmones con una inspiración y una espiración máximas. La VC, la capacidad inspiratoria y el volumen de reserva espiratoria están reducidos en las enfermedades pulmonares, aunque también dependen del esfuerzo. La **capacidad pulmonar total (TLC)** es el volumen de gas que ocupan los pulmones después de la inspiración máxima.

La **relación flujo-volumen** es un método útil para detectar a la cabecera del paciente o la consulta una mecánica pulmonar anormal y medir la respuesta al tratamiento, con dispositivos relativamente económicos y fáciles de utilizar. Después de una inspiración máxima, el paciente espira de manera forzada a través de una boquilla hacia el dispositivo hasta que llega al volumen residual, tras lo cual realiza una inspiración máxima (fig. 400.9). Se representa el flujo en función del volumen. El **flujo espiratorio forzado máximo (FEF_{máx})** se genera en la primera parte de la espiración, y es un indicador utilizado frecuentemente de obstrucción de las vías respiratorias en el asma y en otras lesiones obstructivas. Siempre que se genere una presión máxima de forma constante durante la espiración, la reducción del flujo refleja el aumento de la resistencia de las vías respiratorias (R_{vt}). El volumen total espirado durante esta maniobra es la **capacidad vital forzada (FVC)**. El **volumen espirado en 1 segundo** se denomina **volumen espiratorio máximo en 1 segundo (FEV₁)**. El cociente FEV_1/FVC se expresa como porcentaje de la FVC. El $FEF_{25\%-75\%}$ es el flujo medio entre el 25 y el 75% de la FVC, y se considera que es relativamente independiente del esfuerzo. Los valores y las formas individuales de las curvas flujo-volumen muestran cambios característicos en los trastornos respiratorios obstructivos y restrictivos (fig. 400.10). En la obstrucción de las vías respiratorias intrapulmonares, como ocurre en el asma y la fibrosis quística, hay reducción de $FEF_{máx}$, $FEF_{25\%-75\%}$, FVC y FEV_1/FVC . También hay una concavidad característica en la porción media de la curva espiratoria. En las enfermedades pulmonares restrictivas, como la neumonía intersticial (v. cap. 327.5) y la cifoescoliosis (v. cap. 445.5) está reducida la FVC, con valores de los flujos respiratorios y el cociente FEV_1/FVC relativamente conservados. La curva flujo-volumen adopta una forma oblonga en sentido vertical, en comparación con la curva normal. Los cambios en la forma de la curva flujo-volumen y en los valores individuales dependen del tipo de enfermedad y de su gravedad. Las determinaciones seriadas ofrecen información útil sobre la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

La FRC tiene implicaciones fisiopatológicas importantes. La distensibilidad de la pared torácica es un importante determinante de la FRC. Como la pared torácica y los pulmones retroceden en direcciones opuestas en reposo, la FRC se alcanza en un punto en el que el retroceso elástico hacia fuera de la pared torácica contrarresta el retroceso del pulmón hacia dentro. Este equilibrio se alcanza a un volumen pulmonar menor en las costillas de un lactante pequeño porque tienen una orientación mucho más horizontal y el diafragma es más plano y menos convexo. En consecuencia, el lactante no puede duplicar la eficiencia del movimiento hacia arriba y hacia afuera de las costillas con una orientación oblicua o mediante el desplazamiento inferior

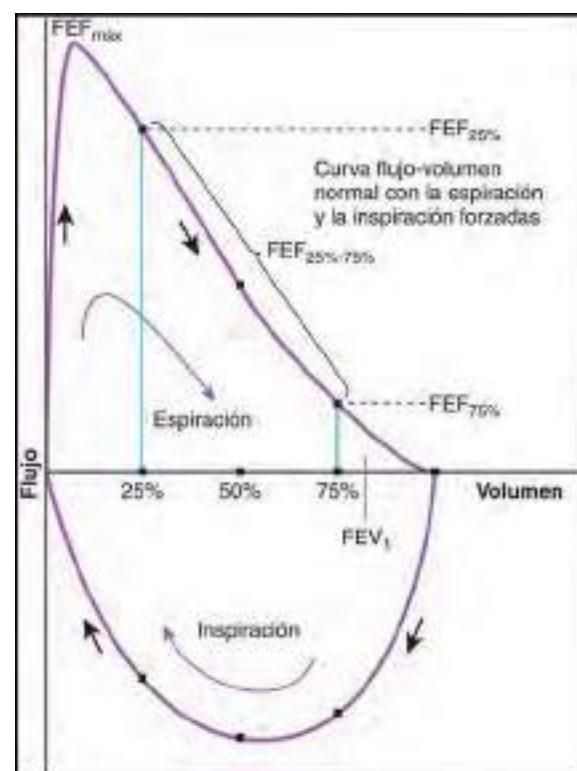


Fig. 400.9 Curva flujo-volumen en una persona normal realizada después de una inspiración máxima, seguida por una espiración completa forzada y una inspiración completa forzada. El flujo espiratorio forzado máximo ($FEF_{máx}$) representa el flujo máximo durante la espiración. Se alcanza poco después del inicio de la espiración. La disminución del flujo respiratorio es gradual hasta que llega a cero al finalizar la espiración. El $FEF_{25\%-75\%}$ representa el flujo medio del 25% ($FEF_{25\%}$) al 75% ($FEF_{75\%}$) del volumen espiratorio máximo forzado (FEV), también llamado **capacidad vital forzada (FVC)**. El FEV_1 es el volumen expulsado después de 1 segundo de espiración forzada. Normalmente el FEV_1 es aproximadamente el 80% de la FVC.

de un diafragma con forma de cúpula, como el del adulto, para expandir la capacidad torácica. Esto hace que la distensibilidad del tórax sea muy elevada en comparación con los niños mayores y los adultos (fig. 400.11). La FRC medida en los lactantes es mayor de lo esperado porque los músculos respiratorios del lactante mantienen la caja torácica en una posición inspiratoria

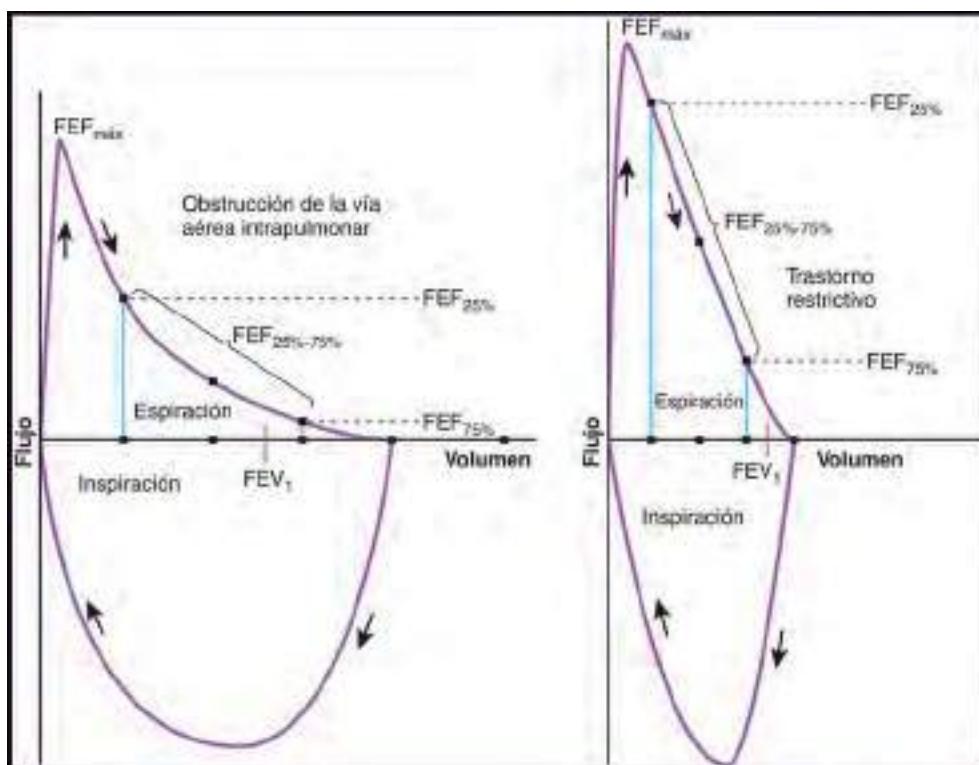


Fig. 400.10 Curvas flujo-volumen en la obstrucción de la vía aérea intrapulmonar y los trastornos restrictivos. Obsérvese que en la obstrucción de la vía aérea intrapulmonar están reducidos el flujo espiratorio forzado máximo ($FEF_{máx}$), el $FEF_{25\%-75\%}$ y el cociente entre el volumen espiratorio forzado en un segundo y la capacidad vital forzada ($FEV_1/FVC\%$). La porción media del bucle espiratorio es cóncava. En los trastornos restrictivos el bucle flujo-volumen asume una forma oblonga más vertical con reducción de la FVC, pero no del cociente $FEV_1/FVC\%$. Los flujos inspiratorios e inspiratorios están relativamente poco afectados.

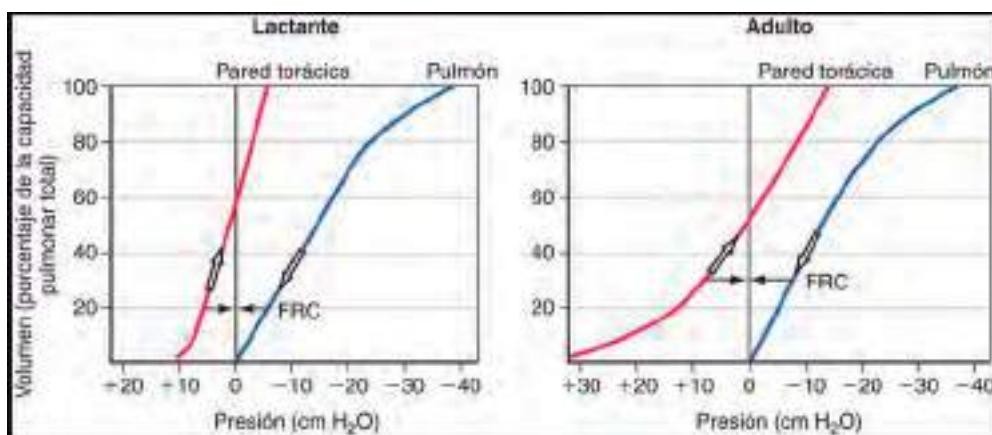


Fig. 400.11 Esquema de la interacción entre el retroceso elástico de la pared torácica y el pulmón en lactantes en comparación con los adultos. El retroceso elástico de una pared torácica relativamente más distensible se equilibra con el retroceso elástico pulmonar hasta una menor capacidad residual funcional (FRC) en los lactantes que en los adultos.

en todo momento. Además, los lactantes pequeños tienen cierto grado de atrapamiento aéreo durante la espiración.

La composición del gas alveolar se modifica durante la inspiración y la espiración. La PO_2 alveolar (PAO_2) aumenta, y la PCO_2 alveolar ($PACO_2$) disminuye, durante la inspiración, cuando aire atmosférico nuevo entra en los pulmones. Durante la espiración disminuye la PAO_2 y aumenta la $PACO_2$ conforme la sangre capilar pulmonar sigue retirando oxígeno de los alvéolos y añadiendo CO_2 (fig. 400.12). La FRC actúa como un amortiguador que minimiza los cambios de la PAO_2 y la $PACO_2$ en inspiración y espiración. La FRC representa el entorno que está disponible para que se realice el intercambio de gases en la sangre capilar pulmonar en todo momento.

A menudo se encuentra una disminución de la FRC en las enfermedades alveolointersticiales y las deformidades torácicas. La principal consecuen-

cia fisiopatológica de la disminución de la FRC es la **hipoxemia**. La FRC reducida a lugar a una rápida disminución de la PAO_2 durante la espiración porque se dispone de un volumen escaso para el intercambio gaseoso. Por lo tanto, la PO_2 de la sangre capilar pulmonar se reduce de forma excesiva durante la espiración, lo que lleva a una disminución de la PO_2 arterial (PaO_2). Cualquier aumento de la PAO_2 (y, por lo tanto, de la PaO_2) durante la inspiración no puede compensar la reducción de la PaO_2 durante la espiración. La explicación de este fenómeno radica en la forma de la curva de disociación de la O_2 -Hb, que es sigmoidal (v. fig. 400.5). Como la mayor parte del oxígeno de la sangre está combinada con la Hb, es el porcentaje de **oxihemoglobina** (SO_2) lo que se promedia, no la PO_2 . Aunque un aumento de la PO_2 arterial no puede incrementar la saturación de la O_2 -Hb por encima del 100%, hay una desaturación rápida de la Hb por debajo de una PO_2 de 50 torr; por lo tanto, la disminución de la SO_2 durante la espiración

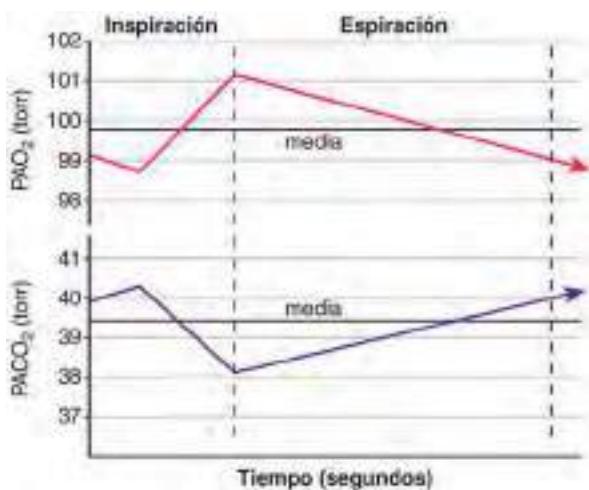


Fig. 400.12 La PO_2 aumenta y la PCO_2 disminuye durante la inspiración, cuando entra en los pulmones aire atmosférico limpio. Durante la espiración se produce el cambio opuesto a medida que la sangre capilar pulmonar sigue retirando O_2 y añadiendo CO_2 de los alvéolos, sin Enriquecimiento atmosférico. Obsérvese que en la primera parte de la inspiración, la PO_2 alveolar sigue disminuyendo y la PCO_2 sigue aumentando por la inspiración del espacio muerto que está ocupado por el gas espirado previamente. (Modificado de Comroe JH: Physiology of respiration, ed 2, Chicago, 1974, Year Book Medical Publishers, p 12.)

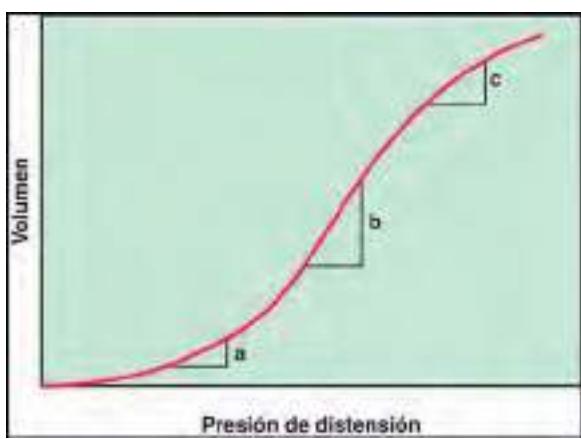


Fig. 400.13 La distensibilidad pulmonar depende significativamente de la capacidad residual funcional (FRC). El mismo cambio de presión se asocia a un cambio de volumen menor cuando la FRC está anormalmente reducida (a) o anormalmente elevada (c) que en condiciones normales (b).

como consecuencia de una FRC baja lleva a desaturación arterial global e hipoxemia. Las consecuencias fisiopatológicas adversas de la disminución de la FRC mejoran mediante la aplicación de presión positiva al final de la espiración (PEEP) y aumentando el tiempo inspiratorio durante la ventilación mecánica.

La relación presión-volumen pulmonar depende mucho de la FRC (fig. 400.13). La distensibilidad pulmonar se reduce a valores anormalmente bajos o elevados de la FRC.

La FRC está anormalmente aumentada en la obstrucción de las vías respiratorias intratorácicas, lo que lleva a espiración incompleta, y está anormalmente reducida en las enfermedades alveolointersticiales. A valores excesivamente bajos o elevados de la FRC, la respiración a volumen corriente requiere mayores presiones de inflado que a una FRC normal. Las alteraciones de la FRC conllevan un aumento del trabajo respiratorio con la respiración espontánea e incrementan el barotrauma durante la ventilación mecánica.

Puede ser difícil medir la función pulmonar en lactantes y niños pequeños por la falta de colaboración. Se ha tratado de vencer esta limitación creando unas pruebas estándar que no necesiten de la participación activa del paciente. Las pruebas de función respiratoria solo permiten comprender

de forma parcial los mecanismos de la enfermedad respiratoria en estas edades tan tempranas.

La mayoría de las neumopatías, tanto restrictivas como obstructivas, causan alteraciones en el volumen pulmonar y sus subdivisiones. Las enfermedades restrictivas en general reducen la TLC. En la TLC se incluye el volumen residual, que no se puede determinar directamente y se tiene que medir de forma indirecta con técnicas de dilución de gases o, a ser posible mediante pleísmografía. La enfermedad restrictiva también disminuye la CV. Las enfermedades obstructivas producen atrapamiento aéreo, con aumento del volumen residual y la FRC, sobre todo si se evalúan estas medidas en relación con la TLC.

La obstrucción de la vía aérea normalmente se evalúa determinando el flujo aéreo durante una maniobra de espiración forzada. En la enfermedad obstructiva avanzada el **flujo espiratorio máximo** se reduce. La disponibilidad de dispositivos sencillos que permiten medir este valor a la cabecera del enfermo hace que esta técnica sea útil en niños con obstrucción de la vía aérea. La valoración del flujo máximo exige de un esfuerzo voluntario, y los flujos máximos pueden no estar alterados en caso de obstrucción leve a moderada. Otras medidas de flujo necesitan que el niño inspire hasta la TLC y después espire todo lo que pueda y a la mayor velocidad posible durante varios segundos. Esto hace necesaria su colaboración y una buena fuerza muscular para que las medidas sean reproducibles. El FEV₁ se correlaciona bien con la gravedad de la enfermedad obstructiva. El **flujo espiratorio medio máximo**, el flujo medio durante el 50% central de la FVC, es un indicador más fiable de obstrucción leve; sin embargo, al tratarse de una medida sensible a cambios del volumen residual y de la CV, es poco útil en niños con enfermedad grave. La determinación de las relaciones flujo-volumen durante las maniobras de FVC supera alguna de estas limitaciones al expresar los flujos espiratorios en función del volumen pulmonar.

El **espirómetro** se utiliza para medir la CV y sus subdivisiones y también las velocidades de flujo espiratorio (o inspiratorio) (v. fig. 400.8). Un sencillo manómetro permite medir la fuerza inspiratoria y espiratoria máxima que genera un sujeto, que en condiciones normales es de al menos 30 cmH₂O. Esto sirve para valorar el componente neuromuscular de la ventilación. Los valores normales teóricos de CV, FRC, TLC y volumen residual se obtienen a partir de unas ecuaciones de predicción en función de la altura.

Los flujos medidos con la espirometría incluyen el FEV₁ y el **flujo mesoespiratorio máximo**. Se obtiene más información con la curva de flujo espiratorio máximo-volumen, en la cual se representa el flujo espiratorio en función del volumen pulmonar espirado (expresado como CV o TLC). El flujo para volúmenes pulmonares inferiores a aproximadamente el 75% de la CV es relativamente independiente del esfuerzo. El flujo espiratorio para volúmenes pulmonares bajos (inferiores al 50% de la CV) depende mucho más de las vías respiratorias de menor calibre que el flujo para volúmenes pulmonares altos (FEV₁). El flujo al 25% de la CV es un índice útil del funcionamiento de las vías respiratorias pequeñas. Un flujo bajo a un volumen pulmonar alto y un flujo normal a un volumen pulmonar bajo indican una obstrucción de la vía respiratoria alta.

La **resistencia de la vía respiratoria (R_{aw})** se mide mediante pleísmografía, o se puede expresar como la recíproca de la R_{aw}, la **conductancia de la vía respiratoria**. Como los valores de la R_{aw} cambian según el volumen al cual se miden, es conveniente utilizar la **resistencia de la vía respiratoria específica**, SR_{aw} (SR_{aw} = R_{aw}/volumen pulmonar), que es casi constante en pacientes mayores de 6 años (suele ser <7 s/cmH₂O).

La **capacidad de difusión del monóxido de carbono** se relaciona con la del oxígeno y se mide reinhalando de un contenedor con una concentración inicial conocida de monóxido de carbono, o con una técnica de respiración única. Una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono refleja una reducción de la superficie capilar alveolar eficaz o una disminución de la capacidad de difusión del gas a través de la membrana alveolocapilar. Los trastornos primarios de la difusión son raros en los niños, de forma que esta prueba generalmente solo se emplea en niños con enfermedades reumáticas o autoinmunitarias y en aquellos expuestos a fármacos tóxicos para el pulmón (pacientes oncológicos) o a radioterapia torácica. El intercambio gaseoso regional se puede estimar adecuadamente con la gammagrafía de ventilación-perfusión con xenón. La gasometría arterial permite determinar también la eficacia del intercambio alveolar de gases.

Las pruebas de función pulmonar, aunque no suelen llevar a un diagnóstico, son útiles para definir el tipo de proceso (obstrucción, restricción) y el grado de alteración funcional, para seguir la evolución y el tratamiento de la enfermedad, y para estimar el pronóstico. También son útiles en la valoración preoperatoria y para confirmar la existencia de trastornos funcionales en pacientes que refieren molestias subjetivas, pero que tienen una exploración física normal. En la mayoría de los pacientes con

enfermedad obstructiva se debe repetir la prueba tras la administración de un broncodilatador.

La mayoría de las pruebas necesita la comprensión y la colaboración del paciente. Su interpretación se facilita mucho si se conocen las condiciones de la prueba y el comportamiento del paciente durante la misma. Los lactantes y niños pequeños que no colaboran en la prueba pueden ser estudiados con una serie limitada de alternativas, que con frecuencia exigen sedación. Los flujos y las presiones durante la respiración a volumen corriente, asociados o no a una interrupción transitoria del flujo, pueden ser útiles para valorar determinados aspectos de la R_{AW} o de su obstrucción y para medir la distensibilidad de los pulmones y el tórax. El flujo espiratorio se puede estudiar en lactantes sedados mediante compresión pasiva del tórax y el abdomen con un chaleco que se infla con rapidez. En los niños sedados también se pueden realizar métodos de dilución de gases o pleismográficos para valorar la FRC y la R_{AW} .

La medición de la **fracción exhalada de óxido nítrico** (FENO) se utiliza como medida indirecta de la inflamación eosinófila de las vías aéreas inferiores. Se puede emplear como parte de la evaluación diagnóstica del asma, como herramienta para predecir o evaluar la respuesta del individuo al tratamiento inflamatorio, y para monitorizar el cumplimiento del tratamiento. Hay diversos dispositivos comerciales para medir la FENO. Es necesario cierto grado de colaboración, aunque se ha medido la FENO en niños en edad preescolar. Los valores de corte normales varían dependiendo de la edad y el dispositivo. Se ha empleado la FENO para distinguir el asma (particularmente en el asma alérgica) de otros fenotipos con sibilancias. La EFNO alcanza un rendimiento diagnóstico moderado para la detección del asma en niños, con valores de sensibilidad, especificidad y oportunidad diagnóstica de 0,79, 0,81 y 16,52, respectivamente. Los niños a los que se controla utilizando la FENO pueden tener menos agudizaciones del asma. Se considera que una disminución de la FENO del 20% indica una respuesta positiva al tratamiento antiinflamatorio. Algunos estudios que han utilizado la FENO han ofrecido resultados contradictorios, y es probable que la FENO pueda ser más útil en algunos fenotipos de asma que en otros.

La medición del **óxido nítrico nasal** (NOn) se consigue recogiendo el gas inspirado de una narina durante el cierre glótico, y se correlaciona con la inflamación de la mucosa nasal. Hay mucho interés en el uso del NOn para diagnosticar la **discinesia ciliar primaria** (DCP, v. cap. 404) por los desafíos en el diagnóstico de la DCP con las técnicas de que se dispone actualmente. Un valor de corte inferior o igual a 77 nl/min mostró una sensibilidad y una especificidad excelentes utilizando una técnica estandarizada en múltiples centros. La sensibilidad y la especificidad descritas, de 0,95 y 0,94, respectivamente, son excelentes. El equipo para medir el NOn todavía no ha sido autorizado por la FDA en Estados Unidos.

MICROBIOLOGÍA: ANÁLISIS DE LAS SECRECIONES PULMONARES

El diagnóstico específico de una infección respiratoria inferior depende del manejo adecuado de las muestras obtenidas con las técnicas precisas. Con frecuencia se hacen cultivos de muestras de nasofaringe o garganta, pero podrían no corresponderse con los cultivos de las vías aéreas inferiores obtenidos con técnicas más directas. Se prefieren las muestras de esputo, que en los pacientes que no pueden expectorar se suelen conseguir realizando un frotis en la parte profunda de la garganta nada más toser o mediante nebulización de suero salino. Las muestras también se pueden obtener directamente del árbol traqueobronquial mediante aspiración nasotracheal (en general muy contaminadas), por aspiración transtraqueal a través de la membrana cricotiroidea (útil en adultos y adolescentes, pero peligrosa en niños) y, en lactantes y niños, mediante la inserción de una sonda traqueal por laringoscopia directa o a través de un tubo endotraqueal recién colocado. También se puede obtener la muestra por broncoscopia. La punción pulmonar percutánea y la biopsia abierta son los únicos métodos para conseguir una muestra totalmente libre de flora oral.

Se asume en general que la muestra obtenida por expectoración directa es de origen traqueobronquial, pero con frecuencia este no es su verdadero origen, sobre todo en niños. La presencia de macrófagos alveolares (células grandes mononucleadas) es característica de la secreción traqueobronquial. Las secreciones nasofaríngeas y traqueobronquiales pueden contener células cilíndricas ciliadas, que se encuentran con frecuencia en el esputo. Las secreciones nasofaríngea y oral contienen además una gran cantidad de células escamosas. En el esputo puede haber células escamosas y ciliadas.

Durante el sueño el transporte mucociliar hace que las secreciones traqueobronquiales asciendan hacia la faringe de forma continua y allí se deglutan. Un aspirado gástrico a primera hora de la mañana, en ayunas,

suele contener material de origen traqueobronquial adecuado para el cultivo de bacilos acidorresistentes.

La ausencia de polimorfonucleares en un frotis de esputo o de **lavado broncoalveolar** (LBA) teñido con el colorante de Wright y que contenga un número adecuado de macrófagos sugiere que no hay una infección respiratoria inferior de naturaleza bacteriana, siempre y cuando el paciente tenga un recuento y un funcionamiento normales de los neutrófilos. Los eosinófilos indican una enfermedad alérgica. La técnica de tinción de hierro puede mostrar gránulos de hemosiderina dentro de los macrófagos, lo que sugeriría hemosiderosis pulmonar. También se debe realizar una tinción de Gram de las muestras. La presencia de bacterias dentro de los macrófagos y los neutrófilos o cerca de los mismos puede ser significativa. La neumonía vírica puede producir inclusiones intranucleares o citoplasmáticas, que se pueden visualizar en las extensiones teñidas con el colorante Wright, y las técnicas de Gram y de plata permiten identificar hongos.

El análisis microbiológico se ha expandido tanto por los avances en el campo de la genómica como por el aumento de la velocidad con la que se pueden identificar los microorganismos. Bacterias específicas en los pulmones de niños con fibrosis quística (v. cap. 432) están relacionadas con la morbilidad y la mortalidad. Hay correlación entre la edad del paciente y la morbilidad y la mortalidad (como cabría esperar), aunque hay importantes microorganismos que se correlacionan negativamente o positivamente con procesos patogénicos tempranos o tardíos. *Haemophilus influenzae* (v. cap. 221) se correlaciona negativamente con la edad del paciente en la fibrosis quística, y, por el contrario, *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia* (v. cap. 232.3) tienen una elevada correlación positiva. La diversidad de la microbiota es mucho mayor en las personas sanas y en los pacientes jóvenes con fibrosis quística que en la población de mayor edad y más enferma.

Además, los microbiomas (v. cap. 196) del aparato respiratorio de fumadores y no fumadores son muy diferentes. En todos los pacientes, la mayoría de las bacterias que se encuentran en los pulmones también están presentes en la cavidad bucal, pero algunas bacterias, como *Haemophilus* y las enterobacterias, son mucho más prevalentes en los pulmones que en la boca. Las principales diferencias en la composición del microbioma entre fumadores y no fumadores se encuentran en la boca. Por ejemplo, las concentraciones *Neisseria* son mucho menores en fumadores que en no fumadores.

EL MICROBIOMA (v. cap. 196) Prueba de esfuerzo

La prueba de esfuerzo (v. cap. 450.5) es una forma más directa de detectar un trastorno de la difusión y otras formas de enfermedad respiratoria. El ejercicio es un potente estímulo que provoca broncoespasmo en pacientes susceptibles, por lo que la prueba de esfuerzo puede ser útil para el diagnóstico de pacientes con asma que se manifiesta solo con la actividad. Las medidas de frecuencia cardiaca y respiratoria, la ventilación minuto, el consumo de oxígeno, la producción de dióxido de carbono y la gasometría arterial realizadas con cargas de esfuerzo progresivas suelen aportar una valiosa información sobre la naturaleza funcional de la enfermedad. Con frecuencia una sencilla valoración de la tolerancia al ejercicio del paciente y otras pruebas de función respiratoria más estáticas pueden permitir diferenciar entre enfermedades respiratorias y no respiratorias en niños.

Estudios del sueño

Véase el capítulo 31.

VISUALIZACIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS Y PRUEBAS BASADAS EN LA OBTENCIÓN DE MUESTRAS DEL PULMÓN Laringoscopia

La valoración del estridor, de los trastornos de la vocalización y de otras alteraciones de la vía aérea superior normalmente requiere una visualización directa. Aunque la laringoscopia indirecta (con espejo) puede ser razonable en niños mayores y adultos, no suele utilizarse en lactantes y niños pequeños. La laringoscopia directa se puede realizar con un instrumento rígido o flexible. El uso seguro de un endoscopio rígido para explorar las vías respiratorias altas exige anestesia tópica y sedación o anestesia general, mientras que la laringoscopia flexible en general se puede realizar en la consulta con o sin sedación. Otras ventajas del laringoscopio flexible son que se puede valorar la vía respiratoria sin distorsionarla (como con el endoscopio rígido) y que también permite estudiar mejor la dinámica de la misma. La elevada frecuencia de lesiones

concomitantes en las vías aéreas superiores e inferiores hace recomendable una exploración de las mismas por encima y por debajo de la glotis, aunque la principal indicación del estudio sea un proceso de la vía aérea superior (estridor).

Broncoscopia y lavado broncoalveolar

La broncoscopia es la inspección de la vía aérea. La broncoscopia flexible se utiliza frecuentemente en pediatría para ver las vías aéreas. Hay endoscopios de diversos tamaños que permiten ver las vías aéreas proximales y distales. Muchos broncoscopios de fibra óptica también tienen un canal que permite extraer líquido, y en los endoscopios de mayor calibre permite la inserción de herramientas como pinzas, cestas o cepillos. El endoscopio más pequeño es un broncoscopio de 2,2 mm de diámetro externo que no tiene canal; por lo tanto, solo permite ver las vías aéreas. El broncoscopio más pequeño con canal tiene 2,8 mm de diámetro externo, con un canal de trabajo de 1,2 mm. En los endoscopios «de adulto» de mayor tamaño (4,9-5,5 mm de diámetro externo y 2,0 mm de canal de trabajo) se pueden insertar instrumentos pequeños, como pinzas. Los broncoscopios terapéuticos requieren un canal aún mayor (canal de trabajo de 2,8 mm, que requiere un diámetro externo mayor, de 6,0-6,3 mm), por lo que no se emplean a menudo en la población infantil. Se dispone de un endoscopio pequeño (4,1 mm de diámetro externo) con un canal de trabajo de mayor tamaño (2,0 mm), que puede facilitar que la broncoscopia intervencionista pediátrica se realice con más frecuencia en el futuro.

La visualización de la vía aérea ha mejorado gracias a los nuevos avances en óptica y en herramientas insertables. La **broncoscopia con luz de banda estrecha y de autofluorescencia** son dos técnicas que pueden facilitar la detección de lesiones en las vías aéreas. El aspecto de estos endoscopios no difiere del de los broncoscopios convencionales, aunque utilizan anchos de banda de la luz diferentes para resaltar la vascularización de la mucosa y la submucosa. Estos broncoscopios permiten ver lesiones de las mucosas de las vías aéreas que serían difíciles de ver o que no se verían con luz blanca normal. El broncoscopio de autofluorescencia utiliza los fluoróforos, como triptófano, colágeno, elastina y porfirinas, del tejido de las vías aéreas para emitir fluorescencia cuando se los irradia con una fuente de luz. Los cambios en las concentraciones de los fluoróforos en la mucosa bronquial aparecerían como una lesión irregular cuando se ven con el broncoscopio de autofluorescencia. El broncoscopio con luz de banda estrecha también utiliza las características de absorción de la luz de la Hb para mejorar las imágenes de los vasos sanguíneos. Este broncoscopio utiliza longitudes de onda azules de 390-445 nm para ver los capilares de la capa mucosa, y longitudes de onda verdes a 530 y 550 nm para detectar los vasos sanguíneos gruesos de la zona submucosa, más profunda. Ambos tipos de broncoscopio permiten detectar hallazgos que no se verían con la luz blanca normal. Se utilizan con una frecuencia cada vez mayor en adultos, en los que se realizan biopsias de las lesiones para detectar lesiones premalignas y malignas. Estos endoscopios no son invasivos y se tolerarían bien en niños, aunque actualmente solo están disponibles en tamaños de «adulto», más grandes.

En la **EBUS**, o **ecografía endobronquial**, se utiliza un endoscopio que permite captar imágenes ecográficas con la punta del endoscopio, y también contiene un canal de trabajo para realizar biopsias con aguja. Esta tecnología es particularmente útil para evaluar los ganglios linfáticos mediastínicos. Puede utilizarse para el diagnóstico de otras enfermedades, como la sarcoidosis y la tuberculosis, y para la estadificación de los cánceres de pulmón. Actualmente se está investigando la EBUS en pacientes pediátricos mayores como alternativa a la aspiración con aguja fina transtorácica guiada por TC para la evaluación de los ganglios mediastínicos. La EBUS ofrece la ventaja de que no se utiliza radiación, aunque no se ha estudiado mucho en pediatría.

La **termoplastia bronquial** (TB) es una tecnología que se puede utilizar para tratar a pacientes con asma grave. Se utiliza el canal de trabajo de un broncoscopio de fibra óptica para administrar energía térmica dirigida en las vías aéreas para realizar ablación del músculo liso de las vías respiratorias (MLVR). La ablación del MLVR puede reducir la capacidad de contracción de los bronquios. También puede influir en la función que desempeña el MLVR en la inmunomodulación, lo que en último término alteraría la fisiopatología del asma. La TB requiere un canal de trabajo de al menos 2,0 mm, lo que limita esta tecnología a broncoscopios de un diámetro externo de al menos 4,1 mm. En general la TB se realiza en tres sesiones de broncoscopia para realizar la ablación de diferentes partes del pulmón: lóbulo inferior derecho, lóbulo inferior izquierdo y los dos lóbulos superiores. Habitualmente no se realiza ablación del lóbulo medio por el posible riesgo de estenosis. Los tratamientos se dividen en tres sesiones

diferentes para que los tiempos de tratamiento sean más cortos (30-60 min por sesión) y reducir el riesgo de irritación generalizada. Los pacientes también reciben esteroides orales durante 3 días antes de la intervención para reducir la inflamación de las vías aéreas asociada a la técnica de ablación. Aunque la TB es cada vez más importante en el tratamiento del asma grave en la población adulta, todavía se desconocen las implicaciones a largo plazo de la ablación del músculo liso de las vías respiratorias en un niño. En estudios en adultos que investigaron la TB como herramienta terapéutica en el asma, estudios pequeños mostraron una mejoría de los síntomas clínicos, y en una cohorte de pacientes de menor tamaño (12 pacientes) no se vieron alteraciones estructurales significativas en las radiografías de tórax 5 años después de la intervención.

La herramienta diagnóstica más utilizada con la broncoscopia de fibra óptica es el **lavado broncoalveolar** (LBA). El LBA es el método utilizado para obtener una muestra representativa de líquido y secreciones de la vía aérea inferior, que es útil para el diagnóstico citológico y microbiológico de las enfermedades pulmonares, sobre todo en los pacientes que no consiguen expectorar. Se suele realizar tras la inspección general de las vías aéreas y antes de obtener muestras de tejido con un cepillo o pinza de biopsia. Tras enclavar con suavidad el endoscopio en un bronquio lobular, segmentario o subsegmentario, se instila y aspira repetidamente suero salino estéril sin bacteriostático en un volumen suficiente como para estar seguros de que el líquido aspirado contiene material originado en los espacios alveolares. Se puede realizar un LBA sin broncoscopia en pacientes intubados instilando y aspirando salino a través de una sonda introducida por el tubo endotraqueal y enclavada a ciegas en las vías respiratorias distales, aunque el LBA sin broncoscopia es menos preciso y, por lo tanto, genera resultados menos fiables. En cualquiera de las técnicas, la presencia de macrófagos alveolares en la muestra obtenida indica que existe material de origen alveolar. Como la técnica del LBA exige del paso de equipo por la vía aérea superior, existe riesgo de que la muestra se contamine por secreciones de esta. Es importante realizar un estudio citológico cuidadoso y un cultivo microbiológico cuantitativo para la interpretación correcta de los datos. El LBA evita con frecuencia la necesidad de realizar pruebas más invasivas, como la biopsia pulmonar abierta, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos.

La broncoscopia diagnóstica con LBA está indicada en la neumonía o atelectasia persistente o de repetición, las sibilancias de causa no determinada o localizadas y persistentes, la posible presencia de un cuerpo extraño, la hemoptisis, la sospecha de malformaciones congénitas, las masas, las neumopatías intersticiales y las neumonías en pacientes inmunodeprimidos. Por su parte, la broncoscopia terapéutica con LBA se utiliza en la obstrucción bronquial por una masa, por cuerpos extraños o por tapones de moco, y en la realización de una limpieza o lavado general de los bronquios. El paciente al que se realiza una broncoscopia ventila alrededor del endoscopio flexible, mientras que en el caso de la broncoscopia rígida, la ventilación se realiza a través del propio endoscopio. La broncoscopia rígida se prefiere para la extracción de cuerpos extraños y la resección de masas de tejido. También está indicada en pacientes con hemoptisis masiva. En los demás casos el fibrobroncoscopio flexible tiene muchas ventajas: puede introducirse a través de un tubo endotraqueal o de traqueostomía, se puede introducir en bronquios que salen de las vías aéreas en ángulo agudo, y puede insertarse de forma eficaz y segura con anestesia tópica y sedación consciente.

Sea cual sea el instrumento utilizado, el procedimiento realizado o su indicación, las complicaciones más frecuentes se relacionan con la sedación. Entre las más frecuentes relacionadas con la propia broncoscopia se encuentran la hipoxemia transitoria, el laringoespasmo, el broncoespasmo y las arritmias cardíacas. Las infecciones iatrogénicas, la hemorragia, el neumotórax y el neumomediastino son raros, aunque se han descrito como complicaciones de la broncoscopia y del LBA. Cuando se sospecha la presencia de absceso pulmonar o hemoptisis se deben realizar preparativos previos a la broncoscopia para tener el control definitivo de la vía aérea, teniendo en cuenta la posibilidad de que el pus o la sangre puedan inundarla. El edema subglótico es una complicación más frecuente de la broncoscopia rígida, ya que los fibrobroncoscopios flexibles son más pequeños y existe menos riesgo de que dañen la mucosa. La laringotraqueítis después de la broncoscopia se trata con oxígeno, humidificación, aerosoles de vasoconstrictores y corticoides, según necesidad.

Toracoscopia

La cavidad pleural se puede explorar con un toracoscopio, que es parecido a un broncoscopio rígido. El toracoscopio se introduce a través de un espacio intercostal y se desinfla parcialmente el pulmón, lo que permite que el operador visualice la superficie pulmonar, la superficie pleural

del mediastino y el diafragma y la pleura parietal. Se pueden introducir múltiples instrumentos de toracoscopia, que permiten realizar una biopsia endoscópica del pulmón o la pleura, la resección de bullas pleurales, la abrasión pleural y la ligadura de anillos vasculares.

Toracocentesis

Se puede extraer líquido del espacio pleural mediante una punción con aguja con fines diagnósticos o terapéuticos. En general, se debe extraer la mayor cantidad de líquido posible, y se realiza una radiografía de tórax en bipedestación tras acabar el procedimiento. Las complicaciones de la toracocentesis son infecciones, neumotórax y hemorragia. La toracocentesis se puede complicar por la punción o el desgarro de la cápsula hepática del lado derecho y de la cápsula esplénica en el lado izquierdo. Las muestras obtenidas siempre se deben cultivar, y también es conveniente realizar estudios microscópicos para identificar datos de infección bacteriana, así como determinaciones de proteínas totales y recuento diferencial. También puede ser útil medir la lactato deshidrogenasa, la glucosa, el colesterol, los triglicéridos (derrame quílico) y la amilasa. Si se sospecha una neoplasia maligna se debe realizar un estudio citológico.

El origen de los trasudados se encuentra en factores mecánicos que modifican la velocidad de formación o de reabsorción del líquido pleural, y por tanto no suelen precisar más estudios diagnósticos, mientras que los exudados se deben a inflamación u otra enfermedad de la superficie pleural o del pulmón subyacente, por lo que requieren más estudios diagnósticos. En general, los trasudados tienen un contenido en proteínas <3 g/dl, un cociente entre las proteínas pleurales y séricas <0,5 y un recuento leucocítico <2.000/mm³ con predominio de mononucleares y concentraciones bajas de lactato deshidrogenasa. Los exudados, sin embargo, presentan concentraciones elevadas de proteínas y predominio de polimorfonucleares (aunque en los derrames malignos o tuberculosos pueden predominar los mononucleares). Los exudados complicados necesitan con frecuencia un drenaje continuado con tubo de tórax y tienen un pH <7,2. Los derrames tuberculosos se caracterizan por glucosa baja y colesterol alto.

Punción pulmonar

La punción pulmonar percutánea se realiza con la misma técnica que la toracocentesis y es el método más directo para obtener muestras bacteriológicas del parénquima pulmonar, y es la única técnica, además de la biopsia pulmonar abierta, que no se asocia con ningún riesgo de contaminación por la flora oral. Tras inyectar un anestésico local se introduce una aguja unida a una jeringa que contiene suero salino estéril no bacteriostático por la parte inferior del espacio intercostal de la zona de interés, utilizando una técnica aseptica. Después se introduce la aguja con rapidez hacia el pulmón y se procede a inyectar y aspirar el suero salino antes de retirar la aguja. Estas maniobras se deben realizar lo más rápidamente posible. Con este procedimiento se suelen obtener unas pocas gotas de líquido procedente del pulmón, que se deben cultivar y estudiar con el microscopio.

Esta punción pulmonar está indicada especialmente cuando hay infiltrados de causa no determinada, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos susceptibles a microorganismos poco frecuentes y que no responden al tratamiento. Las complicaciones son las mismas que para la toracocentesis, aunque la incidencia de neumotórax es mayor y parece depender en cierta medida de la naturaleza del proceso subyacente. En pacientes con distensibilidad pulmonar baja, como los niños con neumonía por *Pneumocystis*, la incidencia llega al 30%, y el 5% necesitará un tubo de tórax. El LBA ha reemplazado a la punción pulmonar en la mayoría de los casos.

Biopsia pulmonar

La biopsia pulmonar puede ser el único método para llegar a un diagnóstico, sobre todo en las enfermedades no infecciosas de evolución lenta. En lactantes y niños pequeños, los métodos de elección son la biopsia toracoscópica y la biopsia quirúrgica abierta, que tienen una morbilidad baja en manos expertas. La realización de biopsias a través del broncoscopio pediátrico, de solo 3,5 mm de diámetro, limita el tamaño de la muestra y la capacidad diagnóstica. El cirujano puede inspeccionar la superficie pulmonar y elegir el lugar idóneo para la biopsia, lo que le permite obtener una muestra adecuada. En niños mayores se pueden realizar biopsias transbronquiales con pinzas flexibles que se introducen por el fibrobroncoscopio, el tubo endotracheal o el broncoscopio rígido, en general bajo control fluoroscópico. Esta técnica se debe usar sobre todo en enfermedades difusas, como la neumonía por *Pneumocystis*, o tras el rechazo de un trasplante pulmonar. Las limitaciones diagnósticas secundarias al pequeño tamaño de la biopsia se pueden paliar obteniendo

varias muestras. El riesgo de neumotórax tras la broncoscopia aumenta cuando se realizan biopsias transbronquiales como parte del procedimiento; sin embargo, la oportunidad de obtener biopsias con anestesia tópica y sedación consciente supone ventajas.

Prueba del sudor

Véase el capítulo 432.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 401

Síntomas respiratorios crónicos o recurrentes

Anne G. Griffiths

Los síntomas del aparato respiratorio, como tos, sibilancias y estridor, aparecen con frecuencia o persisten durante períodos prolongados en un número elevado de niños; otros niños tienen infiltrados pulmonares persistentes o recurrentes, con o sin síntomas. Puede ser difícil determinar la causa de estos hallazgos crónicos porque los síntomas pueden deberse a una sucesión próxima de infecciones agudas del aparato respiratorio no relacionadas entre sí o a un único proceso fisiopatológico. Para muchas enfermedades respiratorias agudas y crónicas no hay pruebas diagnósticas específicas y que se realicen con facilidad. La presión por parte de la familia del niño afectado para ofrecerle un remedio rápido debido a la preocupación por los síntomas relacionados con la respiración puede complicar la tarea diagnóstica y terapéutica.

Un abordaje sistemático del diagnóstico y el tratamiento de estos niños incluye la evaluación de si los síntomas son la manifestación de un problema leve o de un proceso potencialmente letal; la determinación del mecanismo patogénico subyacente más probable; la selección del tratamiento más sencillo y eficaz del proceso subyacente, que muchas veces es tan solo tratamiento sintomático, y la evaluación cuidadosa del efecto del tratamiento. Si este abordaje no consigue identificar el proceso responsable ni generar una mejoría, es necesario un estudio diagnóstico más extenso y tal vez invasivo, que puede incluir una broncoscopia.

VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS RESPIRATORIOS CRÓNICOS

Las manifestaciones clínicas que sugieren que una enfermedad del aparato respiratorio puede ser potencialmente letal o asociarse a la posibilidad de discapacidad crónica se enumeran en la tabla 401.1. Si no se detecta ninguno de estos hallazgos, es probable que el proceso respiratorio crónico sea benigno. Los lactantes activos, bien nutridos y con un crecimiento adecuado que consultan con respiración ruidosa de forma intermitente pero sin otras alteraciones físicas o de laboratorio necesitan únicamente tratamiento sintomático y tranquilizar a los padres. Los síntomas de aspecto benigno pero persistentes ocasionalmente son los precursores de un problema grave de las vías aéreas inferiores. Por el contrario, a veces los niños (p. ej., en el asma relacionada con infecciones) tienen episodios potencialmente letales de repetición, pero con pocos síntomas, o sin síntomas, en los intervalos. Puede ser útil repetir las exploraciones durante un período prolongado, tanto cuando el niño parece estar sano como cuando tiene síntomas, para determinar la gravedad y la cronicidad de la enfermedad pulmonar.

TOS RECURRENTE O PERSISTENTE

La tos es una respuesta refleja del aparato respiratorio inferior a la estimulación de los receptores de irritación o de la tos en la mucosa de la vía aérea. La causa más frecuente de tos recurrente o persistente en los niños es la reactividad de la vía aérea (asma). Como los receptores de la tos también residen en la faringe, los senos paranasales, el estómago y el conducto auditivo externo, puede ser necesario buscar el origen de la tos persistente fuera de los pulmones. Los estímulos específicos de la vía aérea inferior incluyen

Tabla 401.1 Indicadores de una enfermedad grave y crónica del aparato respiratorio inferior en niños

Fiebre persistente
Limitación progresiva de la actividad
Retraso del crecimiento
Imposibilidad de ganar peso adecuadamente
Acropaquias
Taquipnea persistente y ventilación trabajosa
Dificultad respiratoria e intolerancia al ejercicio
Expectoración purulenta crónica
Hiperinsuflación persistente
Hipoxemia intensa y mantenida
Infiltrados refractarios en la radiografía de tórax
Alteraciones persistentes de la función pulmonar
Hemoptisis
Antecedentes familiares de neumopatías hereditarias
Cianosis e hipercapnia
Infecciones no pulmonares poco habituales (oportunistas) o recurrentes

Tabla 401.2 Diagnóstico diferencial de la tos recurrente y persistente en niños

TOS RECURRENTE	
Enfermedad reactiva de la vía aérea (asma)	
Drenaje desde la vía aérea superior	
Aspiración	
Infecciones recurrentes del aparato respiratorio en pacientes inmunocompetentes o inmunodeprimidos	
Malformación de Chiari sintomática	
Hemosiderosis pulmonar idiopática	
Neumonitis por hipersensibilidad (alérgica)	
TOS PERSISTENTE	
Hipersensibilidad de los receptores de la tos después de una infeción	
Enfermedad reactiva de la vía aérea (asma)	
Sinusitis crónica	
Rinitis crónica (alérgica o no alérgica)	
Bronquitis o traqueítis causada por infección o exposición al humo	
Bronquiectasias, incluyendo fibrosis quística, discinesia ciliar primaria e inmunodeficiencia	
Tos como hábito	
Aspiración de cuerpo extraño	
Aspiración recurrente por incompetencia faríngea, hendidura traqueobronquioesofágica o fistula traqueobronquioesofágica	
Reflujo gastroesofágico, con o sin aspiración	
Tos ferina	
Compresión extrínseca del árbol traqueobronquial (anillo vascular, neoplasia, ganglio linfático, quiste pulmonar)	
Traqueomalacia, broncomalacia	
Tumores endobronquiales o endotraqueales	
Tuberculosis endobronquial	
Neumonitis por hipersensibilidad	
Micosis	
Inhalación de irritantes, como el humo de tabaco	
Irritación del conducto auditivo externo	
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina	

secreciones excesivas, aspiración de material extraño, inhalación de partículas de polvo o gases nocivos, aire frío o seco, y una respuesta inflamatoria a microorganismos infecciosos o procesos alérgicos. La tabla 401.2 enumera algunas de las enfermedades responsables de la tos crónica. La tabla 401.3 presenta las características de la tos que pueden ayudar a distinguir su origen. La información útil adicional puede incluir el antecedente de enfermedades atópicas (asma, eccema, urticaria, rinitis alérgica), la variación estacional o ambiental en la frecuencia o la intensidad de la tos, los antecedentes familiares de enfermedades atópicas, todo lo cual sugiere una causa alérgica; síntomas de malabsorción o antecedentes familiares indicativos de fibrosis quística; síntomas relacionados con la alimentación, indicativos de aspiración o reflujo gastroesofágico; un episodio de atragantamiento, indicativo de

Tabla 401.3 Características de la tos y otras manifestaciones clínicas, y posibles causas

SÍNTOMAS Y SIGNOS	POSIBLE ETIOLOGÍA SUBYACENTE*
Hallazgos auscultatorios (sibilancias, crepitantes/estertores, sonidos respiratorios diferenciales)	Asma, bronquitis, neumonía, neumopatía congénita, aspiración de cuerpo extraño, alteración de la vía aérea
Características de la tos (p. ej., tos con atragantamiento, calidad de la tos, inicio de la tos desde el nacimiento)	Malformaciones congénitas de la vía aérea o de los pulmones
Alteraciones cardíacas (incluyendo soplos)	Cualquier enfermedad cardíaca
Dolor torácico	Asma, funcional, pleuritis
Deformidad de la pared torácica	Cualquier neumopatía crónica, trastornos neuromusculares
Tos húmeda o productiva diaria	Bronquitis crónica, neumopatía supurativa
Acropaquias	Neumopatía supurativa, cortocircuito arteriovenoso
Disnea (en ejercicio o en reposo)	Deterioro de la función pulmonar por cualquier neumopatía o cardiopatía crónica
Retraso del desarrollo	Deterioro de la función pulmonar, inmunodeficiencia, fibrosis quística
Dificultades para la alimentación (incluyendo atragantamientos y vómitos)	Deterioro de la función pulmonar, aspiración, trastornos anatómicos
Hemoptisis	Bronquitis, aspiración de cuerpo extraño, traumatismo por aspiración, hemorragia pulmonar
Inmunodeficiencia	Infecciones respiratorias o no respiratorias recurrentes, atípicas y típicas
Medicamentos o drogas	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, inhaladores, consumo de drogas
Alteración del neurodesarrollo	Aspiración
Neumonía recurrente	Inmunodeficiencia, problema pulmonar congénito, malformación de la vía aérea
Síntomas de infección de la vía aérea superior	Puede coexistir o ser un desencadenante de un problema subyacente

*No se trata de una lista exhaustiva, solo se mencionan las enfermedades respiratorias más frecuentes.

Modificada de Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP, et al: Cough in children: definitions and clinical evaluation. Thoracic Society of Australia and New Zealand, Med J Aust 184(8):398–403, 2006, Table 2, p. 399.

aspiración de un cuerpo extraño; cefalea o edema facial asociado a sinusitis, y antecedente de tabaquismo en niños mayores y adolescentes, o presencia de un fumador en el hogar (tabla 401.4).

La exploración física puede aportar mucha información sobre la causa de la tos crónica. El drenaje faríngeo posterior combinado con tos nocturna sugiere una enfermedad crónica de la vía aérea superior, como sinusitis. La hiperinsuflación del tórax sugiere obstrucción crónica de la vía aérea, como en el asma y la fibrosis quística. Las sibilancias respiratorias, con o sin disminución de la intensidad de los sonidos respiratorios, son muy indicativas de asma o bronquitis asmática, aunque también pueden ser compatibles con un diagnóstico de fibrosis quística, broncomalacia, anillo vascular, aspiración de material extraño o hemosiderosis pulmonar. La auscultación cuidadosa

Tabla 401.4 Indicios clínicos sobre la tos

CARACTERÍSTICA	PENSAR EN
En staccato, paroxística	Tos ferina, fibrosis quística, cuerpo extraño, géneros <i>Chlamydia</i> spp., <i>Mycoplasma</i> spp.
Seguida por estridor inspiratorio	Tos ferina
Todo el día, nunca durante el sueño	Tos como hábito
Perruna, bitonal	Laringotraqueítis aguda, tos como hábito, traqueomalacia, traqueítis, epiglottitis
Ronquera	Afectación laringea (laringotraqueítis aguda, afectación del nervio laringeo recurrente), papilomatosis
Inicio súbito	Cuerpo extraño, embolia pulmonar
Durante el ejercicio o después	Enfermedad reactiva de la vía aérea
Acompaña a la ingesta de alimentos o líquidos	Aspiración, reflujo gastroesofágico, fistula traqueoesofágica
Aclarar la garganta	Goteo posnasal, tic vocal
Productiva (espuma)	Infección, fibrosis quística, bronquiectasias
Tos nocturna	Sinusitis, enfermedad reactiva de la vía aérea, reflujo gastroesofágico
Estacional	Rinitis alérgica, enfermedad reactiva de la vía aérea
Paciente inmunodeprimido	Neumonía bacteriana, <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> , citomegalovirus, hongos
Disnea	Hipoxia, hipercapnia
Exposición a animales	<i>Chlamydia psittaci</i> (aves), <i>Yersinia pestis</i> (roedores), <i>Francisella tularensis</i> (conejos), fiebre Q (ganado ovino y vacuno), hantavirus (roedores), histoplasmosis (palomas)
Geográfica	Histoplasmosis (valles de los ríos Mississippi, Missouri, Ohio), coccidioidomicosis (suroeste de Estados Unidos), blastomicosis (norte y medio oeste de los Estados Unidos)
Los días de trabajo, con mejoría los días sin trabajo	Exposición laboral

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lyle PS: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2004, WB Saunders, p. 19.

durante la inspiración forzada puede mostrar sibilancias espiratorias que de otra manera no se detectan bien y son el único indicador de una enfermedad reactiva de la vía aérea subyacente. Los crepitantes gruesos sugieren bronquiectasias, como las que produce la fibrosis quística, aunque también pueden aparecer en los empeoramientos agudos o subagudos del asma. Las acropañas se ven en la mayor parte de los pacientes con bronquiectasias, aunque tan solo en algunas otras enfermedades respiratorias con tos crónica (v. tabla 401.2). La desviación traqueal sugiere aspiración de cuerpo extraño, derrame pleural o masa mediastínica.

Es importante dejar tiempo suficiente para la exploración a fin de detectar los espontáneos. Si no se produce los espontáneos, pedir al niño que haga una inspiración máxima y que después sople con fuerza de manera repetida habitualmente induce el reflejo de la tos. La mayor parte de los niños puede toser cuando se les pide a los 4-5 años de edad. Los niños que generalmente tosen con tanta frecuencia como varias veces por minuto probablemente tengan tos como hábito (tic) (v. cap. 37). Si la tos es húmeda, se debe intentar por

todos los medios obtener espuma; muchos niños mayores pueden conseguirlo. A veces es posible recoger pequeñas cantidades de espuma con un hisopo faríngeo insertado rápidamente en la parte inferior de la faringe mientras el niño tose con la lengua proyectando. El espuma mucoide transparente suele asociarse a una reacción alérgica o a bronquitis asmática. El espuma turbio (purulento) sugiere una infección de la vía aérea, aunque también puede reflejar un aumento de la celularidad (eosinofilia) por un proceso asmático. El espuma muy purulenta es característico de las bronquiectasias (v. cap. 430). La expectoración maloliente sugiere infección pulmonar por anaerobios. En la fibrosis quística (v. fig. 432 el espuma, aunque sea muy purulento, raras veces tiene mal olor).

Las pruebas de laboratorio pueden ser útiles en la evaluación de la tos crónica. Solo puede considerarse que reflejan procesos de la vía aérea inferior las muestras de espuma que contienen macrófagos alveolares. La eosinofilia en el espuma sugiere asma, bronquitis asmática o reacciones pulmonares por hipersensibilidad (v. cap. 418), pero una respuesta de células polimorfonucleares sugiere infección; si no se dispone de espuma, la presencia de eosinofilia en las secreciones nasales también sugiere enfermedad atópica. Si la mayor parte de las células del espuma son macrófagos, debe sospecharse hipersensibilidad postinfecciosa de los receptores de la tos. Los macrófagos del espuma se pueden teñir para determinar su contenido de hemosiderina, que permite diagnosticar la hemosiderosis pulmonar (v. cap. 435), o su contenido de lípidos, que en grandes cantidades sugiere aspiración repetida, aunque no es específico. Algunas veces los niños pueden expectorar moldes parciales de las vías respiratorias, que se pueden caracterizar buscando causas de una bronquitis plástica. En los niños cuya tos persiste más de 6 semanas se debe descartar fibrosis quística independientemente de la raza u origen étnico (v. cap. 432). El cultivo de espuma es útil para la evaluación de la fibrosis quística, aunque no lo es tanto para otras enfermedades, porque la muestra se puede contaminar con flora faríngea.

La evaluación hematológica puede mostrar anemia microcítica debida a hemosiderosis pulmonar (v. cap. 435) o hemoptisis, o la eosinofilia que acompaña al asma y otras reacciones pulmonares por hipersensibilidad. Los infiltrados en la radiografía de tórax sugieren fibrosis quística, bronquiectasias, cuerpo extraño, neumonitis por hipersensibilidad, tuberculosis u otra infección. Cuando se sospecha tos como equivalente asmático, un ensayo de tratamiento broncodilatador puede tener valor diagnóstico. Si la tos no responde a los tratamientos iniciales puede estar justificada la realización de técnicas diagnósticas más específicas, como una evaluación inmunológica o alérgica, pruebas de imagen del tórax y los senos paranasales, esofagogramas, pruebas para detectar reflujo gastroesofágico (v. cap. 349) y estudios microbiológicos especiales incluyendo pruebas rápidas para virus. También puede estar indicada la evaluación de la morfología ciliar, la endoscopia nasal, la laringoscopia y la broncoscopia.

Se debe sospechar **tos como tic o trastorno de tos somático** (tos psicógena o tos como hábito) en cualquier niño con tos que haya durado de varias semanas a varios meses, que haya sido refractaria al tratamiento y que desaparezca con el sueño o con la distracción. Habitualmente la tos tiene un inicio súbito y es intensa, y tiene un carácter rudo o estridente, o es tos perruna. Suele ser llamativa la disociación entre la intensidad de la tos y la afectación del niño. Esta tos puede no estar presente si el médico escucha fuera de la sala de exploración, aunque de manera fiable aparecerá inmediatamente cuando se preste atención directa al niño y al síntoma. Generalmente comienza con una infección de la vía aérea superior, aunque después se mantiene. El niño pierde muchos días de colegio porque la tos altera la rutina del aula. Este trastorno es responsable de muchas intervenciones médicas y muchos ciclos de medicación innecesarios. Se puede tratar asegurando que no hay un trastorno pulmonar patológico y que el niño debe reiniciar su actividad completa, incluyendo la asistencia al colegio. Esta tranquilidad, junto con técnicas logopédicas que permiten que el niño reduzca la tensión osteomuscular en el cuello y el tórax y que incrementan la conciencia que tiene el niño de las sensaciones iniciales que desencadenan la tos, ha tenido mucho éxito. La autohipnosis es otra terapia eficaz, que muchas veces es efectiva con una sola sesión. La denominación «tos como tic» o «trastorno de tos somática» es preferible a «tos como hábito» o «tos psicógena», porque no conlleva estigma y además la mayor parte de estos niños no tiene problemas emocionales significativos. Cuando desaparece la tos, no vuelve a surgir convertida en otro síntoma. Pese a todo, el paciente o su familia pueden tener otros síntomas, como un síndrome del intestino irritable.

ESTRIDOR RECURRENTE FRECUENTE O PERSISTENTE

El **estridor**, un sonido inspiratorio rudo de tono medio asociado a obstrucción del área laríngea o de la tráquea extratorácica, a menudo está

Tabla 401.5	Causas de estridor recurrente o persistente en niños
RECURRENTE	
	Laringotraqueobronquitis alérgica (espasmódica) Infecciones respiratorias en un niño con estrechamiento anatómico por lo demás asintomático de las vías aéreas grandes Laringomalacia
PERSISTENTE	
Obstrucción laríngea	<ul style="list-style-type: none"> • Laringomalacia • Papilomas, hemangiomas, otros tumores • Quistes y laringoceles • Membranas laríngeas • Parálisis bilateral de los abductores de las cuerdas vocales • Cuerpo extraño
Enfermedad traqueobronquial	<ul style="list-style-type: none"> • Traqueomalacia • Membranas traqueales subglóticas • Tumores endobronquiales o endotraqueales • Estenosis traqueal subglótica, congénita o adquirida
Masas extrínsecas	<ul style="list-style-type: none"> • Masas mediastínicas • Anillo vascular • Enfisema lobular • Quistes broncogénos • Agrandamiento de la tiroides • Cuerpo extraño esofágico
Fístula traqueoesofágica	
OTROS	
Reflujo gastroesofágico	
Macroglosia, síndrome de Pierre Robin	
Síndrome del maullido de gato	
Disfunción paradójica de las cuerdas vocales	
Hipocalcemia	
Parálisis de las cuerdas vocales	
Crisis de Chiari	
Laringoespasmo episódico neonatal grave causado por mutaciones de SCN4A	

acompañado por tos perruna y voz ronca. El estridor se observa la mayor parte de las ocasiones en niños con laringotraqueobronquitis aguda o crup (v. cap. 412); los cuerpos extraños y los traumatismos también pueden causar estridor agudo. Sin embargo, algunos niños contraen estridor recurrente o tienen estridor persistente desde los primeros días o semanas de vida (tabla 401.5). La mayor parte de las malformaciones congénitas de las vías aéreas grandes que producen estridor se hacen sintomáticas poco después del nacimiento. El aumento del estridor cuando un niño está en decúbito supino sugiere **malacia de la vía aérea**, como laringomalacia o traqueomalacia. Es importante señalar que cuando se evalúa para detectar una causa anatómica específica de los sonidos respiratorios anormales, no es infrecuente identificar otras malformaciones congénitas adicionales de la vía aérea. La presencia en la anamnesis de ronquera o afonía sugiere afectación de las cuerdas vocales. La disfagia asociada puede también sugerir un anillo vascular. En un niño con estridor (y sibilancias) intermitente que acompaña la actividad física y no responde a los tratamientos antiasmáticos se puede sospechar una **disfunción paradójica de las cuerdas vocales**. Este diagnóstico se puede sospechar por la historia clínica y se confirma mediante laringoscopia durante una prueba de esfuerzo si se consigue desencadenar los síntomas. El tratamiento puede consistir en logopedia y modificación de la conducta.

En el estridor recurrente o persistente la exploración física habitualmente aporta pocos datos, aunque se deben evaluar los cambios de gravedad y de intensidad por los cambios de posición del cuerpo. Las radiografías anteroposterior y lateral, la esofagografía con contraste, la fluoroscopia, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) pueden ser herramientas diagnósticas útiles. En la mayor parte de los casos es necesaria la observación directa mediante laringoscopia para hacer un diagnóstico definitivo. La mejor forma de obtener imágenes no distorsionadas de la laringe es mediante laringoscopia de fibra óptica.

SIBILANCIAS RECURRENTES O PERSISTENTES

Véase también el capítulo 418.

Los padres a menudo consultan porque el niño tiene sibilancias cuando, de hecho, están describiendo sonidos respiratorios que se pueden oír sin estetoscopio, producen una resonancia palpable en todo el tórax y aparecen principalmente en inspiración. Algunos de estos niños tienen estridor, aunque muchos tienen sonidos audibles cuando se ha limpiado de forma incompleta de alimentos o secreciones la vía aérea supraglótica.

Las sibilancias verdaderas constituyen una manifestación relativamente frecuente y particularmente problemática de las enfermedades obstructivas de las vías aéreas *inferiores* en los niños. La localización de la obstrucción puede estar en cualquier lugar desde la tráquea intratorácica hasta los bronquios pequeños o los bronquiolos grandes, aunque el sonido se genera por la aparición de turbulencias en las vías aéreas de mayor tamaño que se colapsan con la espiración forzada (v. cap. 400). Los niños menores de 2-3 años son particularmente propensos a las sibilancias porque el broncoespasmo, el edema de la mucosa y la acumulación de un exceso de secreciones tienen un efecto obstructivo relativamente mayor en sus vías aéreas de menor tamaño. Además, las vías aéreas de los niños pequeños, que son muy distensibles, se colapsan con más facilidad en la espiración activa. No son infrecuentes los episodios aislados de sibilancias agudas, como los que ocurren en la bronquiolitis, aunque la aparición de sibilancias recurrentes o persistentes durante más de 4 semanas sugiere otros diagnósticos (v. tabla 418.1 en cap. 418). En la mayor parte de las ocasiones, las sibilancias recurrentes o persistentes en los niños se deben a reactividad de la vía aérea. En su aparición pueden contribuir de forma importante factores ambientales inespecíficos, como el humo de tabaco.

La aparición en el nacimiento o poco después de sibilancias recurrentes o persistentes sugiere otros diversos diagnósticos, como malformaciones estructurales congénitas, entre ellas malacia de la vía aérea inferior y traqueobroncomalacia (v. cap. 413). Las sibilancias asociadas a la fibrosis quística son más frecuentes en el primer año de vida. El inicio súbito de sibilancias intensas en un niño previamente sano debe sugerir la aspiración de un cuerpo extraño.

La aparición de sibilancias o tos asociadas a taquipnea e hipoxemia puede indicar una **neumopatía intersticial** (v. cap. 427.5). Sin embargo, muchos pacientes con neumopatías intersticiales no tienen síntomas aparte de respiración rápida en la exploración física inicial. Aunque las radiografías de tórax pueden ser normales en las neumopatías intersticiales, la presencia de alteraciones difusas en la radiografía de tórax puede justificar la evaluación adicional en los pacientes en los que se sospecha una neumopatía intersticial, con los hallazgos característicos que se describen en la TC de alta resolución y la biopsia pulmonar.

Pueden faltar exploraciones repetidas para comprobar la existencia de sibilancias en un niño con síntomas episódicos, y el estudio se debe dirigir a evaluar el movimiento de aire, la adecuación de la ventilación y la presencia de una neumopatía crónica, con hallazgos como hiperinsuflación fija del tórax, retraso del crecimiento y acropaquias. Se debe evaluar a los pacientes para detectar disfagia orofaríngea cuando se sospecha aspiración recurrente. Las acropaquias indican una infección pulmonar crónica, y rara vez son llamativas en el asma no complicada. Se debe buscar desviación traqueal por la aspiración de un cuerpo extraño. Es esencial descartar sibilancias secundarias a insuficiencia cardiaca congestiva. La presencia de rinitis alérgica, urticaria, eccema o ictiosis vulgar sugiere un diagnóstico de asma o bronquitis asmática. Debe explorarse la nariz para detectar pólipos, que pueden aparecer en enfermedades alérgicas y en la fibrosis quística.

La eosinofilia en el esputo y la elevación de la concentración sérica de inmunoglobulina E sugieren reacciones alérgicas. Un aumento del 15% del volumen inspiratorio máximo en 1 segundo en respuesta a un broncodilatador confirma la reactividad de la vía aérea. Se debe valorar la realización de estudios microbiológicos específicos, pruebas de imagen especiales de la vía aérea y las estructuras cardiovasculares, estudios diagnósticos para diagnosticar fibrosis quística y una broncoscopia, si la respuesta es insatisfactoria.

INFILTRADOS PULMONARES RECURRENTES Y PERSISTENTES

Los infiltrados pulmonares radiográficos debidos a una neumonía aguda habitualmente desaparecen en 1-3 semanas, aunque en un gran número de niños, particularmente lactantes, los infiltrados no desaparecen por completo en un periodo de 4 semanas. Estos niños pueden tener o no fiebre, y pueden mostrar una amplia variedad de síntomas y signos respiratorios. Los infiltrados persistentes o recurrentes plantean un desafío diagnóstico (tabla 401.6).

Los síntomas asociados a los infiltrados pulmonares crónicos en las primeras semanas de vida (pero no relacionados con síndrome de dificultad respiratoria neonatal) sugieren una infección contraída durante la vida

Tabla 401.6

Enfermedades asociadas a infiltrados pulmonares recurrentes, persistentes o migratorios después del periodo neonatal

Aspiración
Incompetencia faríngea (p. ej., paladar hendido)
Hendidura laringotraqueoesofágica
Fistula traqueoesofágica
Reflujo gastroesofágico
Aspiración de lípidos
Disfagia neurológica
Disfagia del desarrollo
Malformaciones congénitas
Quistes pulmonares (malformación adenomatoidea quística)
Secuestro pulmonar
Estenosis bronquial o bronquio aberrante
Anillo vascular
Cardiopatía congénita con cortocircuito de izquierda a derecha grande
Linfangiectasia pulmonar
Enfermedades genéticas
Déficit de α_1 -antitripsina
Fibrosis quística
Discinesia ciliar primaria (incluyendo síndrome de Kartagener)
Drepanocitosis (síndrome torácico agudo)
Imunodeficiencia, deficiencia de los fagocitos
Estados de inmunodeficiencia humoral, celular o combinada
Enfermedad granulomatosa crónica y defectos relacionados de los fagocitos
Síndromes de hiperinmunoglobulina E
Estados de déficit de complemento
Enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias
Asma
Aspergilosis broncopulmonar alérgica
Neumonitis por hipersensibilidad
Hemosiderosis pulmonar
Enfermedades del colágeno vascular
Infección, congénita
Citomegalovirus
Rubéola
Sífilis
Infección, adquirida
Citomegalovirus
Tuberculosis
VIH
Otros virus
Chlamydia
Mycoplasma, Ureaplasma
Tos ferina
Hongos
Pneumocystis jirovecii
Larva migratoria visceral
Infección bacteriana tratada inadecuadamente
Neumonitis intersticial y fibrosis
Neumonitis intersticial usual
Linfocítica (sida)
Trastornos genéticos de la síntesis y secreción de surfactante
Descamativa
Aguda (Hamman-Rich)
Proteinosis alveolar
Inflamación y fibrosis medicamentosas o inducidas por la radiación
Neoplasias y enfermedades similares a neoplasias
Tumores pulmonares primarios o metastásicos
Leucemia
Histiocitosis
Neumonías eosinófilas
Otras etiologías
Bronquiectasias
Congénitas
Postinfecciosas
Sarcoidosis

intrauterina o durante el paso por el canal del parto. La aparición temprana de infiltrados pulmonares también puede asociarse a fibrosis quística o malformaciones congénitas que dan lugar a aspiración u obstrucción de la vía aérea. Un antecedente de infiltrados recurrentes, como en el **síndrome del lóbulo medio** (v. caps. 430 y 437), unido a sibilancias y tos puede reflejar la aparición de asma, incluso en el primer año de vida.

Se ha planteado una asociación controvertida con respecto a los infiltrados pulmonares recurrentes en la hemosiderosis pulmonar relacionados con la hipersensibilidad de la leche de vaca o con causas desconocidas que aparecen en el primer año de vida. Los niños con antecedentes de displasia broncopulmonar a menudo tienen episodios de dificultad respiratoria asociada a sibilancias y nuevos infiltrados pulmonares. La **neumonía recurrente** en un niño con cuadros frecuentes de otitis media, nasofaringitis, adenitis o manifestaciones dermatológicas sugiere un estado de inmunodeficiencia, déficit de complemento o un defecto de los fagocitos (v. caps. 148, 156 y 160). También se debe sospechar discinesia ciliar primaria en los pacientes con episodios frecuentes de otitis media y enfermedad sinopulmonar supurativa, con o sin heterotaxia acompañante, o con antecedentes de dificultad respiratoria neonatal (v. cap. 433). Se puede sospechar un secuestro pulmonar en pacientes con hallazgos recurrentes en la radiografía que aparecen en la misma localización, tanto durante la enfermedad como cuando están bien (v. cap. 423). También pueden verse bronquiectasias por tracción en la radiografía con hallazgos persistentes en una región determinada de la radiografía en pacientes con antecedentes de infecciones respiratorias. Se debe prestar mucha atención a la posibilidad de que los infiltrados representen una neumonitis intersticial linfocítica o una infección oportunista asociada a la infección por el VIH (v. cap. 302). Una historia de tos paroxística en un lactante sugiere síndrome pertussoide o fibrosis quística. Los infiltrados persistentes, especialmente con pérdida de volumen, en un niño pequeño que gatea pueden sugerir aspiración de un cuerpo extraño. La hiperinsuflación y los infiltrados sugieren la presencia de fibrosis quística o asma crónica. La presencia de infiltrados con una exploración física sin hallazgos reseñables debe llevar a sospechar proteinosis alveolar (v. cap. 434), infección por *Pneumocystis jirovecii* (v. cap. 271), trastornos genéticos de la síntesis y la secreción del surfactante pulmonar como causa de neumonitis intersticial, o tumores. Se debe evaluar con atención el crecimiento para determinar si el proceso pulmonar ha tenido efectos sistémicos, lo que indicaría una gravedad y una cronicidad importantes, como en la fibrosis quística y la proteinosis alveolar. Las cataratas, la retinopatía y la microcefalia sugieren infección intrauterina. La rinorría crónica se puede asociar a enfermedad atópica, intolerancia a la leche de vaca, fibrosis quística, discinesia ciliar primaria y sífilis congénita. La ausencia de amígdalas y ganglios linfáticos cervicales sugiere un estado de inmunodeficiencia.

Se deben realizar estudios diagnósticos de forma selectiva, de acuerdo con la información obtenida de la anamnesis y la exploración física, y con un conocimiento detallado de las enfermedades que se enumeran en la **tabla 401.6**. Puede ser útil la evaluación citológica del esputo, si se puede conseguir. La TC de tórax muchas veces ofrece detalles anatómicos más precisos en relación con los infiltrados, o caracteriza mejor una región con una alteración anatómica. La broncoscopia está indicada para detectar cuerpos extraños, malformaciones congénitas o adquiridas del árbol traqueobronquial, y obstrucción por masas endobronquiales o extrínsecas (v. caps. 413-417). La broncoscopia permite recoger secreciones, que pueden ser sometidas a estudio citológico y microbiológico. El líquido del lavado alveolar es diagnóstico en la proteinosis alveolar y la hemosiderosis pulmonar persistente, y puede sugerir un síndrome de aspiración. Se puede realizar una biopsia ciliar de la superficie epitelial inferior de los cornetes nasales, o de la vía aérea inferior durante la broncoscopia. Si se han realizado todos los estudios correspondientes y todavía no se ha diagnosticado el trastorno, la biopsia pulmonar podría ofrecer un diagnóstico definitivo, por ejemplo en las neumopatías intersticiales y las micosis.

El tratamiento médico o quirúrgico óptimo de los infiltrados pulmonares crónicos a menudo depende del diagnóstico específico, aunque las enfermedades crónicas pueden ser autolimitadas (infecciones víricas graves y prolongadas en lactantes); en estos casos, el tratamiento sintomático puede mantener una función pulmonar adecuada hasta que se produzca la mejoría espontánea. Las medidas útiles incluyen tratamiento inhalatorio y fisioterapia si hay secreciones excesivas, antibióticos en las infecciones bacterianas, oxígeno suplementario en la hipoxemia, y mantenimiento de una nutrición adecuada. Como el pulmón de un niño pequeño tiene una notable capacidad de recuperación, en último término se puede alcanzar una función pulmonar normal con el tratamiento a pesar de la gravedad de la agresión pulmonar que se produjo en la lactancia o la primera infancia.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

401.1 Enfermedades extrapulmonares con manifestaciones pulmonares

Susanna A. McColley

Los síntomas respiratorios frecuentemente se originan en procesos extrapulmonares. El aparato respiratorio se adapta a las necesidades metabólicas y tiene una respuesta exquisita a las aferencias corticales; por lo tanto, es frecuente que haya **taquipnea** cuando hay agresiones metabólicas como fiebre, mientras que la disnea se puede relacionar con ansiedad. En la mayor parte de las ocasiones la **tos** se origina en trastornos de las vías aéreas superior o inferior, aunque se puede originar en el sistema nervioso central, como en la tos como tic o la tos psicogénica, y puede ser un síntoma importante en niños con enfermedad por reflujo gastroesofágico. No es frecuente que el **dolor torácico** se origine en procesos pulmonares en niños por lo demás sanos; es más frecuente que tenga una causa neuromuscular o inflamatoria. La **cianosis** puede deberse a trastornos cardíacos o hematológicos, y la **disnea** y la **intolerancia al ejercicio** pueden tener diversas causas extrapulmonares. Estos trastornos se pueden sospechar por la anamnesis y exploración física, o se pueden contemplar en niños en los que los estudios diagnósticos ofrecen hallazgos atípicos o que tienen una respuesta escasa al tratamiento habitual. La [tabla 401.7](#) enumera las causas más frecuentes de estos síntomas.

EVALUACIÓN

En la evaluación de un niño o un adolescente con síntomas respiratorios es importante obtener unos antecedentes médicos personales y familiares detallados, y una revisión por aparatos exhaustiva para evaluar la posibilidad de un origen extrapulmonar. Una exploración física completa también es esencial para obtener indicios sobre una enfermedad extrapulmonar.

Diversos trastornos de otros órganos, y muchas enfermedades sistémicas, pueden asociarse a afectación significativa del aparato respiratorio. Aunque lo más frecuente es encontrar estas complicaciones en pacientes con diagnósticos conocidos, la enfermedad del aparato respiratorio a veces es el único síntoma o el síntoma más llamativo en el momento de la primera consulta. La aspiración aguda durante una toma puede ser el síntoma inicial de una enfermedad neuromuscular en un lactante que inicialmente parece tener un tono y un desarrollo musculares normales. Las complicaciones pueden ser potencialmente mortales, particularmente en los pacientes inmunodeprimidos. El inicio de los síntomas respiratorios puede ser insidioso; por ejemplo, la afectación vascular pulmonar en pacientes con una vasculitis sistémica puede manifestarse como una alteración en la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono antes del comienzo de los síntomas. La [tabla 401.8](#) enumera trastornos que suelen acarrear complicaciones respiratorias.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Tabla 401.7 Síntomas y signos respiratorios que se originan fuera del aparato respiratorio

SÍNTOMA O SIGNO	CAUSA(S) NO RESPIRATORIA(S)	FISIOPATOLOGÍA	INDICIOS SOBRE EL DIAGNÓSTICO
Dolor torácico	Cardiopatía	Inflamación (pericarditis), isquemia (arteria coronaria anómala, enfermedad vascular)	Dolor precordial, roce en la exploración; dolor con el esfuerzo, irradiación al brazo o el cuello
Dolor torácico	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Inflamación y/o espasmo esofágico	Pirosis, dolor abdominal
Cianosis	Cardiopatía congénita	Corto circuito de derecha a izquierda	Inicio neonatal, falta de respuesta al oxígeno
	Metahemoglobinemia	Las elevadas concentraciones de metahemoglobina interfieren con la liberación de oxígeno a los tejidos	Exposición a fármacos o toxinas, falta de respuesta al oxígeno
Disnea	Exposición a toxinas, efecto adverso de fármacos o sobredosis	Variable, aunque a menudo hay acidosis metabólica	Exposición a fármacos o toxinas confirmada por la anamnesis o el cribado toxicológico, saturación de oxígeno normal medida mediante pulsioximetría
	Ansiedad, trastorno de angustia	Aumento del esfuerzo respiratorio y de la percepción de los esfuerzos respiratorios	Aparece en situaciones estresantes, otros síntomas de ansiedad o depresión
Intolerancia al ejercicio	Anemia	Liberación insuficiente de oxígeno en los tejidos	Palidez, taquicardia, antecedente de hemorragia, antecedente de alimentación inadecuada
Intolerancia al ejercicio	Desacondicionamiento	Se explica por sí misma	Antecedente de inactividad, obesidad
Hemoptisis	Hemorragia nasal	El flujo retronal de la sangre hace que parezca que tiene un origen pulmonar	La anamnesis y los hallazgos físicos sugieren un origen nasal; normalidad de la exploración y la radiografía del tórax
	Hemorragia digestiva alta	La hematemesis simula una hemoptisis	La anamnesis y la exploración física sugieren un origen digestivo; normalidad de la exploración y la radiografía del tórax
Sibilancias, tos, disnea	Cardiopatía congénita o adquirida	Sobrecarga de la circulación pulmonar (comunicación interauricular, comunicación interventricular, conducto arterial permeable), disfunción ventricular izquierda	Soplo Refractaria a broncodilatadores Cambios radiográficos (vascularización pulmonar prominente, edema pulmonar)
Sibilancias, tos	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Respuesta laringea y bronquial al contenido del estómago Broncoconstricción de mecanismo vagal	Vómitos, dolor, pirosis Refractaria a broncodilatadores

Tabla 401.8 Trastornos con complicaciones frecuentes del aparato respiratorio

TRASTORNO(S) SUBYACENTE(S)	COMPLICACIONES RESPIRATORIAS	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Trastornos autoinmunitarios	Vasculopatía pulmonar, neumopatía restrictiva, derrame pleural (especialmente lupus eritematoso sistémico), enfermedad de la vía aérea superior (granulomatosis de Wegener)	Espirometría, determinación de los volúmenes pulmonares, oximetría, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono, radiografía de tórax, endoscopia de la vía aérea superior, y/o TC
Enfermedad del sistema nervioso central (estable o progresiva)	Aspiración de contenido oral o gástrico	Estudio de la deglución mediante videofluoroscopia, sonda de pH esofágico, fibrobroncoscopia
Inmunodeficiencia	Infección, bronquiectasias	Radiografía de tórax, fibrobroncoscopia, TC de tórax
Enfermedad hepática	Derrame pleural, síndrome hepatopulmonar	Radiografía de tórax, evaluación de ortodesoxia
Neoplasias malignas y sus tratamientos	Infiltración, metástasis, derrame maligno o infeccioso, infección parenquimatosa, enfermedad injerto contra huésped (traspante de médula ósea)	Radiografía de tórax, TC de tórax, fibrobroncoscopia, biopsia pulmonar
Enfermedad neuromuscular	Hipoventilación, atelectasia, neumonía	Espirometría, determinación de los volúmenes pulmonares, medición de la fuerza de los músculos respiratorios
Obesidad	Neumopatía restrictiva, síndrome de apnea obstructiva del sueño, asma	Espirometría, determinación de los volúmenes pulmonares, polisomnografía nocturna

TC, tomografía computarizada.

Capítulo 402

Síndrome de muerte súbita del lactante

Fern R. Hauck, Rebecca F. Carlin,
Rachel Y. Moon y Carl E. Hunt

El síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) se define como la muerte súbita e inesperada de un lactante que queda sin explicación tras un estudio *post mortem* que debe incluir una autopsia completa, la investigación del lugar de la muerte y la revisión de la historia médica. La autopsia resulta fundamental para identificar las posibles explicaciones naturales de una muerte súbita e inesperada, como malformaciones congénitas o infecciones, y para diagnosticar traumatismos por maltrato infantil (tablas 402.1 a 402.3; v. cap. 16). La autopsia habitualmente no puede distinguir de forma fiable el SMSL de la asfixia intencionada, pero la valoración del lugar de la muerte y la historia médica pueden resultar útiles cuando haya incoherencias. **Muerte súbita e inesperada del lactante (MSIL)** es un término que generalmente abarca todas las MSIL que se producen durante el sueño, incluyendo el SMSL (CIE-10 R95), la asfixia y la estrangulación accidentales en la cama (CIE-10 W75) y las muertes de causa mal definida, también conocidas como indeterminadas (CIE-10 599).

EPIDEMIOLOGÍA

El SMSL es la tercera causa de muerte en lactantes en Estados Unidos, y representa aproximadamente el 7% de todas las muertes en lactantes. Es la causa más frecuente de muerte en el periodo posneonatal y supone el 21% de todas las muertes entre 1 mes y 1 año de edad. La incidencia anual de SMSL en Estados Unidos permaneció estable en 1,3-1,4 por cada 1.000 nacidos vivos (unos 7.000 lactantes cada año) antes de 1992, momento en el cual se empezó a recomendar que los lactantes durmieran en una posición distinta al decúbito prono para reducir el riesgo de SMSL. Desde entonces, y sobre todo tras el inicio de la campaña nacional «Dormir de espaldas» en 1994, se ha observado una disminución progresiva de la incidencia de este síndrome hasta estabilizarse en 2001 en 0,55 por cada 1.000 nacidos vivos (2.234 lactantes). La incidencia ha disminuido más lentamente desde ese momento; en 2015 la tasa fue de 0,39 por cada 1.000 nacidos vivos (1.568 lactantes). El descenso del número de muertes por SMSL en Estados Unidos y en otros países del mundo se ha atribuido al cada vez más frecuente uso del decúbito supino para dormir. En 1992, el 82% de los lactantes estudiados de Estados Unidos eran colocados en decúbito prono para dormir. Aunque en otros varios países ha disminuido la prevalencia de niños que duermen en

decúbito prono hasta el 2% o menos, en Estados Unidos, en 2010 (el último año para el que se recogieron estos datos en el estudio National Infant Sleep Position), un 13,5% de los lactantes seguían siendo colocados en esta postura para dormir, y se colocaba al 11,9% en decúbito lateral. En los lactantes negros estas cifras de prevalencia eran incluso mayores: el 27,6% en decúbito prono y el 16,1% en decúbito lateral en 2010.

Cada vez hay más datos de que muertes de lactantes clasificadas previamente como SMSL están siendo clasificadas actualmente por evaluadores médicos y forenses como muertes por otras causas, sobre todo **asfixia y estrangulación accidentales en la cama y muertes de causa mal definida**. Entre 1994 y 2013 ha aumentado siete veces la incidencia de la asfixia y la estrangulación accidentales en la cama, desde 0,03 hasta 0,21 muertes por cada 1.000 recién nacidos vivos. También ha aumentado la incidencia de muertes de causa mal definida entre 1995 y 2013, de 0,21 a 0,28 muertes por cada 1.000 recién nacidos vivos. Estas muertes súbitas e inesperadas de lactantes se asocian principalmente a entornos poco seguros para dormir, como posición en decúbito prono, compartir la superficie para dormir con otras personas, y la ropa de cama blanda en el entorno del sueño. De acuerdo con estas tendencias y la elevada frecuencia de muchos de los factores de riesgo ambientales del sueño que se asocian tanto al SMSL como a otras MSIL, relacionadas con el sueño, más adelante se describirán medidas de reducción del riesgo que se pueden aplicar a todas las MSIL relacionadas con el sueño.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Aunque no existen hallazgos patognomónicos, ni se requiere ningún hallazgo concreto en la autopsia para diagnosticar el SMSL, hay algunos que se ven habitualmente en el estudio autópsico. En el 68-95% de los lactantes que murieron por SMSL se encuentran hemorragias petequiales, que pueden ser más extensas que en las muertes neonatales por otras causas. Con frecuencia existe edema pulmonar, que puede ser importante. Se desconocen las causas de estos hallazgos. Los lactantes que murieron de SMSL tenían mayores concentraciones de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en el líquido cefalorraquídeo. Estos aumentos pueden estar relacionados con polimorfismos del VEGF (v. «Factores de riesgo genéticos», a continuación, y tabla 402.4) o podrían indicar episodios hipoxémicos recientes porque el VEGF es activado por la hipoxia.

En los lactantes que sufren SMSL se observan varios cambios identificables en los pulmones y otros órganos. En casi el 65% de estos lactantes se observan pruebas estructurales de asfixia crónica de bajo grado preexistente, y en otros estudios se han identificado marcadores bioquímicos de asfixia. Algunos estudios han mostrado alteraciones de los cuerpos carotídeos, compatibles con el papel patogénico de una alteración de la función de los quimiorreceptores arteriales periféricos en el SMSL. Numerosos estudios han mostrado alteraciones cerebrales que podrían causar o contribuir a una reducción de la respuesta autónoma a un factor estresante exógeno, habiéndose descrito cambios en el hipocampo y el tronco del encéfalo; este último es la principal área responsable de la regulación respiratoria y autónoma. Los núcleos afectados del tronco del encéfalo incluyen el núcleo retrotrapezoidal y el núcleo motor dorsal del vago, que son los principales

CAUSA DE LA MUERTE	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PRINCIPALES	POSIBLES DIAGNÓSTICOS QUE INTRODUCEN CONFUSIÓN	DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA (%)
EXPLICADA EN LA AUTOPSIA			
Natural		Si hallazgos mínimos: SMSL	18-20*
Infecciones	Historia, autopsia y cultivos	Si hallazgos mínimos: SMSL	35-46†
Malformación congénita	Historia y autopsia	Maltrato infantil	14-24‡
Lesión accidental	Antecedente, investigación de la escena, autopsia		15*
Maltrato infantil	Autopsia e investigación de la escena	Lesión accidental	13-24*
Otras causas naturales	Historia y autopsia	Si hallazgos mínimos: SMSL o asfixia intencionada	12-17*
NO EXPLICADA EN LA AUTOPSIA			
SMSL	Historia, investigación de la escena, ausencia de causa explicable en la autopsia	Asfixia intencionada	80-82
Asfixia intencionada (filicidio)	Confesión del asesino, ausencia de causa explicable en la autopsia	SMSL	Desconocida, pero <5% de todas las MSIL
Asfixia o estrangulación accidental en la cama (AEAC)	Anamnesis e investigación sobre el terreno, en situación ideal con recreación con un maniquí	Asignado al código de la CIE-10 (SMSL) para la base de datos de estadísticas vitales de Estados Unidos	Varía según los evaluadores médicos y los forenses individuales
Mutaciones genéticas	SCN5A, SCN1B-4B, SCN4A, síndromes de QT largo, más tabla 402.4	No explicado No determinado Puede no haber antecedentes familiares por mutaciones recesivas, mutaciones de novo o penetrancia incompleta	Desconocida, tal vez <10%

*Como porcentaje de todas las muertes súbitas e inesperadas de lactantes explicadas en la autopsia.

†Como porcentaje de todas las causas naturales de muerte súbita e inesperada de lactantes explicadas en la autopsia.

CIE-10, Clasificación Internacional de las Enfermedades, versión 10; SMSL, síndrome de muerte súbita del lactante; MSIL, muerte súbita e inesperada del lactante.

Modificada de Hunt CE: Sudden infant death syndrome and other causes of infant mortality: diagnosis, mechanisms and risk for recurrence in siblings, Am J Respir Crit Care Med 164(3):346-357, 2001.

Tabla 402.2 Enfermedades que pueden producir eventos que suponen una clara amenaza para la vida* o muerte súbita

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	Glutaricoaciduria Deficiencia de carnitina (sistémica o secundaria) Enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo I Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce Acidosis láctica congénita Deficiencia de biotinidasa
CARDIACAS	INFECCIÓN Septicemia Meningitis Encefalitis Absceso cerebral Pielonefritis Bronquiolitis (virus respiratorio sincitial) Botulismo del lactante Tos ferina
Fibroelastosis subendocárdica Estenosis aórtica Arteria coronaria anómala Miocarditis Miocardiopatía Arritmias (síndrome de QT largo, síndrome de Wolff-Parkinson-White, bloqueo cardíaco congénito)	TRAUMATISMO Maltrato infantil Asfixia accidental o intencionada Traumatismo físico Síndrome facticio (previamente síndrome de Munchausen) por poderes
PULMONARES	INTOXICACIÓN (INTENCIONADA O ACCIDENTAL) Ácido bórico Monóxido de carbono Salicilatos Barbituratos Ipecacuana Cocaína Insulina Otros
Diarrea y/o deshidratación Reflujo gastroesofágico Vólvulo	
ENDOCRINAS Y METABÓLICAS	
Hiperplasia suprarrenal congénita Hiperpirexia maligna Deficiencia de acil de cadena larga o media coenzima A Hiperamonemias (deficiencias enzimáticas del ciclo de la urea)	

*La terminología recomendada actualmente es «episodios breves resueltos inexplicados».

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier Saunders, p. 98.

Tabla 402.3

Diagnóstico diferencial de la muerte súbita del lactante recurrente en un hermano

IDIOPÁTICA

Síndrome de muerte súbita del lactante recurrente

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Hipoventilación central congénita

Trastornos neuromusculares

Síndrome de Leigh

CARDIACA

Fibroelastosis endocárdica

Síndrome de Wolff-Parkinson-White

Síndrome de intervalo QT largo u otra canalopatía cardíaca

Bloqueo cardíaco congénito

PULMONAR

Hipertensión pulmonar

ENDOCRINA-METABÓLICA

Véase la tabla 402.2

INFECCIÓN

Trastornos de la defensa inmunitaria del anfitrión

MALTRATO INFANTIL

Filicidio o infanticidio

Síndrome facticio (previamente síndrome de Munchausen) por poderes

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier Saunders, p. 101.

focos de quimiorrecepción central e impulso respiratorio. También se han descrito alteraciones estructurales y de la expresión del gen *PHOX2B*, que interviene en la maduración neuronal, en una proporción significativamente mayor de lactantes con SMSL que de testigos.

El bulbo raquídeo ventral ha sido el objeto principal de estudios realizados en los lactantes muertos por SMSL. Es un área de integración de las funciones vitales autónomas, como la respiración, la activación y la función químicosensible. Algunos lactantes con SMSL presentan hipoplasia del núcleo arqueado, y hasta el 60% tiene datos anatómopatológicos de hipoplasia bilateral o unilateral menos extensa. En consonancia con el aparente solapamiento entre los posibles mecanismos del SMSL y las muertes fetales tardías inesperadas, aproximadamente el 30% de las muertes intrauterinas súbitas no explicadas también tienen hipoplasia del núcleo arqueado. Tras la muerte, el estudio de imagen mediante espectrometría de masas del tejido bulbar ha identificado expresión anómala de 41 péptidos, especialmente en los núcleos del rafe, el hipoglosa y piramidales, que incluyen componentes para el crecimiento neuronal/glial/axonal relacionado con el desarrollo, el metabolismo celular, la citoarquitectura y la apoptosis. Estos hallazgos sugieren que los lactantes con SMSL tienen un desarrollo neurológico anómalo que contribuye a la patogenia del trastorno; estas alteraciones sugieren un retraso en la maduración neurológica.

Los estudios sobre los neurotransmisores del núcleo arqueado han identificado también alteraciones de varios tipos de receptores importantes para el control del sistema autónomo en general y del control de la ventilación y la activación en particular. Se ha encontrado una disminución importante de la unión a los receptores del cainato, los receptores colinérgicos de tipo muscarínico y los receptores de serotonina (5-HT). Estudios del bulbo ventral han identificado déficits morfológicos y bioquímicos de las neuronas 5-HT y disminución de la unión a receptores de ácido γ-aminobutírico de tipo A. Análisis inmunohistoquímicos muestran aumento del número de neuronas 5-HT y de la fracción de neuronas 5-HT que tienen una morfología inmadura, lo que indica fracaso o retraso de la maduración de estas neuronas. Hay mayores concentraciones neuronales de interleucina (IL)-1β en los núcleos arqueado y dorsal del vago de lactantes con SMSL que en los controles, lo que quizás puede contribuir a interacciones moleculares que afectan a las respuestas cardiorrespiratoria y de activación.

Los datos de neuroanatomía patológica ofrecen datos convincentes de una alteración de la homeostasis de la 5-HT, lo que genera una vulnerabilidad subyacente que contribuye al SMSL. La 5-HT es un neurotransmisor importante, y las neuronas 5-HT del bulbo tienen proyecciones extensas hacia neuronas del tronco del encéfalo y la médula espinal que influyen en la

Tabla 402.4

Genes identificados para los cuales la distribución de los polimorfismos difiere en lactantes con síndrome de muerte súbita del lactante y lactantes control

CANALOPATÍAS CARDIACAS

Genes del canal iónico de potasio (*KCNE2*, *KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ8*)

Gen del canal iónico de sodio (*SCN5A*) (síndrome de QT largo 3, síndrome de Brugada)

Conexina 43 codificada por *GPD1-L* (síndrome de Brugada)

SCN3B (síndrome de Brugada)

CAV3 (síndrome de QT largo 9)

SCN4B (síndrome de QT largo 10)

SNTA-1 (síndrome de QT largo 11)

Ryr2 (taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica)

SEROTONINA (5-HT)

Proteína transportadora de 5-HT (5-HTT)

Intrón 2 de *SLC6A4* (polimorfismo de número variable de repeticiones en tandem [VNTR])

Gen de la quinta variante de Ewing (FEV) de 5-HT

GENES RELATIVOS AL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Secuencia homeótica pareada 2a (*PHOX2A*)

PHOX2B

Factor reorganizado durante la transfección (*RET*)

Enzima de conversión de la endotelina 1 (*ECE1*)

Secuencia homeótica de la leucemia de linfocitos T (*TLX3*)

Engrailed-1 (*EN1*)

Tirosina hidroxilasa (*THO1*)

Monoaminoxidasa A (*MAOA*)

Intercambiador de sodio/protones 3 (*NHE3*) (control respiratorio bulbar)

INFECCIÓN E INFLAMACIÓN

Complemento C4A

Complemento C4B

Interleucina-1RN (gen que codifica el antagonista del receptor [ar] de la IL-1; proinflamatoria)

Interleucina 6 (IL-6; proinflamatoria)

Interleucina 8 (IL-8; proinflamatoria; asociada a la posición en decúbito prono para dormir)

Interleucina 10 (IL-10)

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (proinflamatorio)

Factor de necrosis tumoral (TNF) α (proinflamatorio)

OTROS

Polimorfismos del ADN mitocondrial (ADNm) (producción de energía)

Flavina monooxigenasa 3 (*FMO3*) (enzima que metaboliza la nicotina; factor de riesgo con madres fumadoras)

Acuaporina 4 (alelo T y genotipo CT/TT asociado a tabaquismo materno y aumento del cociente de peso cerebral/corporal en lactantes con SMSL)

SCN4A (miotonia no distrófica, laringoespasmo)

Modificada de Hunt CE, Hauck FR: Sudden infant death syndrome: gene-environment interactions. En Brugada R, Brugada J, Brugada P, editors: *Clinical care in inherited cardiac syndromes*, Guildford, UK, 2009, Springer-Verlag London.

activación y el impulso respiratorios, en el control cardiovascular (incluida la presión arterial), la regulación circadiana y el sueño no REM (movimientos oculares rápidos), la termorregulación y los reflejos de las vías respiratorias superiores. Se ha observado disminución de la inmunorreactividad de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} en el núcleo dorsal del vago, el núcleo solitario y el bulbo ventrolateral. En lactantes con SMSL hay alteraciones extensas en las áreas serotoninérgicas del tronco del encéfalo, como aumento del número de neuronas 5-HT, menor densidad de puntos de unión al receptor 5-HT_{1A} en regiones del bulbo implicadas en la función homeostática y menor cociente de densidad de unión del transportador de 5-HT (5-HTT) a número de neuronas 5-HT en el bulbo. Los lactantes varones con SMSL tienen menor densidad de unión a receptores que las lactantes mujeres con SMSL. En conjunto, todos estos estudios relacionados con la 5-HT indican que la síntesis y la disponibilidad de 5-HT están reducidas en las vías 5-HT, y que la concentración de 5-HT y de su principal enzima biosintética (hidroxilasa

Tabla 402.5 Factores de riesgo asociados al síndrome de muerte súbita del lactante

FACTORES DE RIESGO MATERNOS Y PERINATALES

Elevación de la concentración sérica de α -fetoproteína en el 2.^o trimestre
Tabaquismo
Consumo de alcohol
Consumo de drogas (cocaína, heroína)
Deficiencia nutricional
Asistencia prenatal inadecuada
Nivel socioeconómico bajo
Menor edad
Menor nivel educativo
Madre soltera
Intervalo corto entre gestaciones
Hipoxia intrauterina
Retraso del crecimiento fetal

FACTORES DE RIESGO DEL LACTANTE

Edad (máximo a los 1-4 meses)
Sexo masculino
Raza y etnidad (afroamericanos, indios estadounidenses, nativos de Alaska, otras minorías)
Retraso del crecimiento
Ausencia de lactancia materna
Ausencia de chupete
Prematuridad
Posición de decúbito prono o decúbito lateral para dormir
Enfermedad febril reciente (infección leve)
Vacunaciones inadecuadas
Exposición al tabaco (prenatal y posnatal)
Superficie blanda para dormir, cama blanda
Compartir la cama con los progenitores o con otros niños
Agresión térmica, calentamiento excesivo
Época fría, sin calefacción central

de triptófano) en el tejido bulbar es menor en los lactantes con SMSL que en los testigos de la misma edad.

FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES

Se han producido descensos del 50% o más en la incidencia de SMSL en Estados Unidos y en todo el mundo, como consecuencia de la realización de campañas educativas para reducir los factores de riesgo de esta enfermedad (**tabla 402.5**). Aunque muchos de ellos no son modificables y la mayoría de los modificables no han cambiado de forma apreciable, la prevalencia del tabaquismo durante el embarazo notificada por las mismas madres ha disminuido un 25% durante la última década en Estados Unidos.

Factores de riesgo ambientales no modificables

El nivel socioeconómico bajo se ha relacionado de forma constante con un mayor riesgo, aunque el SMSL afecta a lactantes de todos los niveles sociales. En Estados Unidos el riesgo de SMSL es 2-3 veces mayor en indios estadounidenses, afroamericanos y nativos de Alaska que en pacientes blancos, mientras que hispanos, asiáticos y personas originarias de las islas del Pacífico tienen la menor incidencia. Parte de esta disparidad se puede explicar por la mayor concentración de pobreza y otras condiciones adversas en algunas, aunque no en todas, las comunidades con la mayor incidencia.

El mayor riesgo de SMSL se produce a los 1-4 meses de edad, y la mayor parte de los pacientes mueren antes de los 6 meses. En algunos países se ha observado una reducción de esta edad característica al tiempo que disminuía la incidencia del proceso; ahora las muertes se producen antes y hay un aplanamiento de la edad de incidencia máxima. También ha disminuido, o incluso ha desaparecido, la mayor prevalencia de SMSL en los meses invernales, en algunos países al disminuir la frecuencia de niños que duermen en decúbito prono, lo que parece confirmar la interacción ya descrita entre la postura durante el sueño y algunos factores más frecuentes en los meses fríos (como el calentamiento excesivo como consecuencia de las temperaturas interiores elevadas, o de envolver a los lactantes con mantas y ropas gruesas, o las infecciones). Se ha observado que los lactantes varones tienen una probabilidad un 30-50% mayor de estar afectados por el SMSL que las lactantes mujeres.

Factores de riesgo ambientales modificables

Factores relacionados con la gestación

El riesgo de SMSL se asocia a numerosos factores obstétricos, lo que sugiere que el entorno intrauterino de los lactantes que van a padecer un SMSL es subóptimo. Los lactantes suelen ser hijos de familia numerosa, independientemente de la edad de la madre, y proceden de gestaciones con intervalos más cortos entre embarazos sucesivos. Las madres de los lactantes afectados suelen recibir menos asistencia prenatal y la iniciaron en fases tardías de la gestación. Otros factores de riesgo son bajo peso al nacer, parto pretérmino y menor velocidad de crecimiento intrauterino y posnatal.

Tabaquismo

Existe una asociación significativa entre la **exposición intrauterina al tabaquismo** y el riesgo de SMSL. En los estudios realizados antes de la campaña destinada a reducir la incidencia de SMSL, esta era 2-3 veces mayor en los hijos de fumadoras, y pasó a ser 4 veces mayor en los estudios realizados tras la implantación de dicha campaña. El riesgo de muerte aumenta al hacerlo el número de cigarrillos por día. Resulta más difícil interpretar la influencia del tabaquismo del padre del lactante y de otros miembros de la familia porque guarda una estrecha correlación con el tabaquismo materno. Parece que el tabaquismo paterno tiene un pequeño efecto independiente, pero los datos sobre otros miembros de la familia son inconstantes. No se cree que el efecto del tabaquismo prenatal sobre el riesgo de SMSL se deba al menor peso al nacimiento que a menudo se encuentra en los lactantes nacidos de madres fumadoras.

Es muy difícil valorar el efecto independiente de la **exposición del lactante al humo** del tabaco ambiental, ya que las conductas de los progenitores con respecto al tabaco durante la gestación y después de la misma están muy relacionadas. Sin embargo, se halla un aumento de 2 veces del riesgo de SMSL en lactantes expuestos solo al humo del tabaco ambiental de la madre. Existe una relación dosis-respuesta con el número de habitantes de la casa que fuman, el número de personas que fuman en la misma habitación en la que está el lactante y el número de cigarrillos fumados. Estos datos indican que mantener al paciente libre de humo del tabaco ambiental puede reducir aún más el riesgo de SMSL de un lactante.

Consumo de drogas y alcohol

La mayoría de los estudios relaciona el consumo prenatal de drogas, especialmente opiáceos, por parte de la madre con el SMSL, con un aumento del riesgo de 2-15 veces. Los estudios que analizan la asociación entre el consumo prenatal o posnatal de alcohol por la madre y el SMSL ofrecen resultados contradictorios. Sin embargo, un estudio realizado con indios de las planicies del norte ha demostrado que la ingesta de alcohol en el periodo próximo a la concepción, y sobre todo el abuso del alcohol en el primer trimestre, se asocian a un riesgo 6 y 8 veces mayor, respectivamente, de SMSL. En un estudio de cohortes danés se encontró que las madres que ingresaban en el hospital por un trastorno relacionado con alcohol o drogas en cualquier momento antes o después del nacimiento de sus lactantes tenían un riesgo 3 veces mayor de que su lactante muriera de SMSL, y en un estudio holandés se observó que el consumo materno de alcohol en las 24 horas previas a la muerte del lactante se asociaba a un aumento del riesgo de SMSL de 2-8 veces. Los hermanos de lactantes con síndrome alcohólica fetal tienen 10 veces más riesgo de SMSL que los controles. Aunque hay resultados contradictorios sobre el consumo de drogas y el SMSL en conjunto, el consumo de drogas durante el periodo prenatal, especialmente de opiáceos, se asocia a mayor riesgo de SMSL, con un aumento de 2 a 15 veces. Los datos sobre el consumo de cannabis y SMSL son muy escasos, y solo un estudio neozelandés describe resultados sobre el consumo por la madre después del parto. Este estudio encontró que el consumo nocturno de cannabis se asociaba a un aumento del riesgo de SMSL de 2 veces, mientras que el consumo diurno no se asociaba a mayor riesgo.

Entorno de sueño del lactante

Se ha demostrado de forma constante la relación entre la postura de decúbito prono para dormir y el riesgo de SMSL. Al disminuir la frecuencia de esta postura en la población general ha aumentado la razón de riesgos de sufrir SMSL en los lactantes que todavía la utilizan para dormir. *El mayor riesgo de SMSL se da en lactantes que no suelen dormir en decúbito prono, pero a los que se colocó en esta postura en su último sueño («prono no habitual») o a los que se encontró en esta postura («prono secundario»).* La postura de «prono no habitual» puede ser más frecuente en las guarderías u otros centros de cuidado infantil fuera del hogar, lo que confirma la gran importancia que tiene educar a todas las personas encargadas del cuidado de lactantes sobre las posturas adecuadas para dormir.

Dormir en decúbito lateral: factor de riesgo significativo. Las recomendaciones iniciales de la campaña para reducir el riesgo de SMSL con-

sideraban que dormir en decúbito lateral equivalía casi a dormir en decúbito supino en relación con la reducción del riesgo de SMSL. Sin embargo, estudios posteriores documentaron que los lactantes que duermen en esta postura tenían un riesgo de morir de SMSL doble que los que dormían en decúbito supino. Este aumento del riesgo puede relacionarse con la inestabilidad relativa de la postura. Los lactantes colocados en decúbito lateral que ruedan hasta acabar en decúbito prono tienen un riesgo muy elevado; en un estudio se vio que tienen una probabilidad de morir por SMSL casi 9 veces mayor que los lactantes colocados en decúbito supino. Aunque la mayor parte de los casos de SMSL se sigue encontrando a lactante en decúbito prono, en la actualidad se atribuye una mayor proporción de casos de SMSL a la colocación en decúbito lateral para dormir que a la posición en decúbito prono. Las recomendaciones actuales son colocar en decúbito supino para dormir a todos los lactantes excepto a los que tienen enfermedades médicas específicas, en los que puede estar justificada la recomendación de otra postura, como los lactantes con un problema anatómico o funcional de las vías respiratorias superiores.

Al principio muchos padres y profesionales sanitarios tenían miedo de que dormir en decúbito supino se pudiera asociar a consecuencias adversas, como dificultades para conciliar el sueño, vómitos o aspiración. Sin embargo, hay datos que indican que el riesgo de regurgitación y atragantamiento es máximo en los lactantes que duermen en decúbito prono. Algunos profesionales de enfermería de la sala de recién nacidos siguen tendiendo a favorecer la colocación en decúbito lateral en los recién nacidos, lo que sirve como modelo de una práctica asistencial inadecuada de los lactantes para los padres. Los lactantes que duermen en decúbito supino no tienen más episodios de apnea o cianosis, y en Escandinavia incluso disminuyó la frecuencia de episodios potencialmente mortales aparentes después del aumento de la postura de decúbito supino. En lactantes estadounidenses que mantenían la misma postura para dormir a los 1, 3 y 6 meses de edad, no se observó que ningún síntoma clínico ni motivo de consulta médica ambulatoria (como fiebre, tos, sibilancias, problemas respiratorios o problemas para dormir, vómitos, diarrea o enfermedades respiratorias) fuera significativamente más frecuente en los lactantes que dormían en decúbito lateral o en decúbito supino que en los lactantes que dormían en decúbito prono. De hecho, tres síntomas fueron menos frecuentes en los lactantes que dormían en decúbito supino o lateral: fiebre al mes de edad, congestión nasal y dificultades para dormir a los 6 meses. Las visitas ambulatorias por infecciones de oído también fueron menos frecuentes en los lactantes de 3 y 6 meses que dormían en decúbito supino y en los de 3 meses que dormían en decúbito lateral. Estos resultados han tranquilizado a padres y médicos, y deberían contribuir a la aceptación universal de la postura de decúbito supino como la más segura y adecuada para el sueño de los lactantes.

Superficies blandas para dormir y ropa de cama suave o suelta. Las superficies blandas para dormir y la ropa de cama blanda o suelta, como edredones, almohadas, protectores para cunas, animales rellenos, colchonetas de espuma, fundas de colchón acolchadas, borreguitos, almohadas de bolas de poliestireno y colchones viejos o blandos, también aumentan el riesgo de SMSL. Tampoco se recomiendan los elementos para colocar a los lactantes durante el sueño, como almohadas y cuñas, que a menudo se comercializan para mantener a los lactantes de lado o en ángulo para evitar el reflujo. De acuerdo con las investigaciones de que se dispone, no se recomienda **fajar a los lactantes**, o envolverlos en una manta, como estrategia para reducir el SMSL. Los lactantes que ruedan hasta la posición de decúbito prono mientras están fajados tienen un riesgo muy elevado de SMSL. Los sacos de dormir, que pueden tener un fajado incorporado, son una alternativa aceptable.

Calentamiento excesivo. El calentamiento excesivo cuando se utilizan indicadores como temperatura elevada en la habitación, antecedente de fiebre, sudoración y exceso de ropa de vestir o de cama, también aumenta el riesgo de SMSL. Algunos estudios han demostrado la interacción entre el calentamiento excesivo y la postura de decúbito prono, de forma que el calentamiento excesivo solo incrementa el riesgo de SMSL en los lactantes que duermen en decúbito prono. Las altas temperaturas del ambiente exterior no se han asociado a aumento de la incidencia de SMSL en Estados Unidos.

Compartir la cama. Varios estudios han relacionado el hecho de **compartir la cama** con un mayor riesgo de SMSL. El hecho de compartir la cama es particularmente peligroso cuando se comparte con otros niños, cuando un progenitor duerme con el niño en un sofá, en un canapé o en otra superficie blanda o limitada, cuando la madre fuma, y cuando la persona con la que comparte la cama ha consumido alcohol o fármacos o medicamentos que alteran el nivel de activación. Los lactantes de menos de 4 meses tienen aumento del riesgo incluso si sus madres no fuman. En un metaanálisis de 19 estudios se encontró que los lactantes de riesgo bajo (es decir, aquellos que eran amamantados y que nunca habían estado expuestos al humo de tabaco durante la vida intrauterina o después del parto) seguían teniendo un riesgo 5 veces mayor de SMSL hasta los 3 meses de edad si compartían la cama. El

riesgo también se incrementa cuanto mayor sea el tiempo que se comparte el lecho durante la noche, mientras que volver a colocar al bebé en su cuna no se asocia a aumento del riesgo. El hecho de compartir la habitación pero no la cama se asocia a tasas menores de SMSL, por lo que se recomienda.

Prácticas y exposiciones en la alimentación del lactante

La lactancia materna se asocia a menor riesgo de SMSL. En un metaanálisis se encontró que la lactancia materna se asociaba con una reducción del riesgo de SMSL del 45% después de ajustar las variables de confusión, y que este efecto protector era mayor con la lactancia materna exclusiva que con la lactancia parcial.

En la mayoría de los estudios se ha visto que el uso del **chupete** se asocia a menor riesgo de SMSL. Aunque no se sabe si este efecto se debe al propio chupete o a los comportamientos asociados de los padres o del lactante, el uso del chupete es protector, incluso aunque se salga durante el sueño. Se han planteado preocupaciones sobre la recomendación del chupete como método para prevenir el SMSL por miedo a las posibles consecuencias adversas de su uso, sobre todo la dificultad para la lactancia materna. Sin embargo, en ensayos clínicos bien diseñados no se ha encontrado ninguna relación entre el uso de chupete y la duración de la lactancia materna.

En general no se ha demostrado que las infecciones de las vías respiratorias superiores sean un factor de riesgo independiente de SMSL; sin embargo, tanto estas como otras infecciones leves pueden influir en la vía causal del SMSL cuando están presentes otros factores de riesgo. Así, se ha observado mayor riesgo de SMSL en los pacientes que dormían en decúbito prono o muy arropados, o los que dormían con la cabeza tapada, tras una enfermedad de este tipo.

No se ha observado una asociación adversa entre la vacunación y el SMSL. De hecho, los lactantes que mueren por SMSL tienen menor probabilidad de estar vacunados que los lactantes control, y en los lactantes vacunados no se ha observado ninguna relación temporal entre la vacunación y el fallecimiento. En un metaanálisis de estudios de casos-controles en el que se ajustaron los posibles factores de confusión, el riesgo de SMSL en lactantes vacunados contra la difteria, el tétanos y la tos ferina era la mitad que en lactantes no vacunados.

La incidencia de SMSL sigue siendo elevada en indios estadounidenses, nativos de Alaska y afroamericanos. Esto puede deberse en parte a las diferencias de grupo en la adopción de la postura de decúbito supino para dormir o a otras prácticas de reducción de riesgo. Se deben realizar más esfuerzos para abordar esta persistente disparidad y asegurar que la educación para reducir el riesgo de SMSL llegue a todos los padres y a las demás personas que atienden a los niños, como otros familiares y personal de centros de día.

FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS

Como se resume en la **tabla 402.4**, se han identificado muchas diferencias genéticas entre lactantes que mueren por SMSL, lactantes sanos y lactantes que mueren por otras causas. Los polimorfismos que se producen con mayor incidencia en los lactantes con SMSL que en los controles corresponden a múltiples genes de canalopatías iónicas cardíacas que son proarrítmicas, genes de desarrollo del sistema nervioso autónomo, genes proinflamatorios relacionados con la infección y la inmunidad, y varios genes de la 5-HT.

En numerosos estudios se ha confirmado la importancia de una vía hacia el SMSL en la que está implicada la disfunción de los canales de sodio o de potasio cardíacos que da lugar a **síndrome de QT largo (SQTL)** u otros trastornos proarrítmicos. El SQTL es una causa conocida de muerte inesperada y súbita en niños y adultos y se debe a prolongación del potencial de acción cardíaco, que aumenta la despolarización o disminuye la corriente de repolarización (**fig. 402.1**). El primer dato que respaldó la participación causal del SQTL en el SMSL fue un extenso estudio italiano en el que un intervalo QT corregido >440 ms en un electrocardiograma (ECG) realizado los días 3-4 de la vida se asociaba a una razón de riesgos de tener SMSL de 41. Posteriormente varias descripciones de casos han aportado datos preliminares de que los polimorfismos de las canalopatías cardíacas se asocian a SMSL. El SQTL se asocia a polimorfismos relacionados con mutaciones principalmente de aumento de función del **gen del canal de sodio (SCN5A)** que codifica las subunidades α formadoras de poros del canal, que son fundamentales, o de proteínas esenciales de interacción con el canal. El SQTL también se asocia con polimorfismos que suponen principalmente pérdida de función de genes del canal de potasio. Recientemente se ha reconocido que el **síndrome de QT corto (SQTC)** es otra causa de arritmias potencialmente mortales y de muerte súbita, con frecuencia durante el reposo o el sueño. Se ha establecido una asociación causal entre mutaciones que suponen ganancia de función de genes como *KCNH2* y *KCNQ1* y el SQTC, y algunas de las muertes que se han producido en lactantes, lo que indica que el SQTC puede estar también relacionado causalmente con el SMSL.

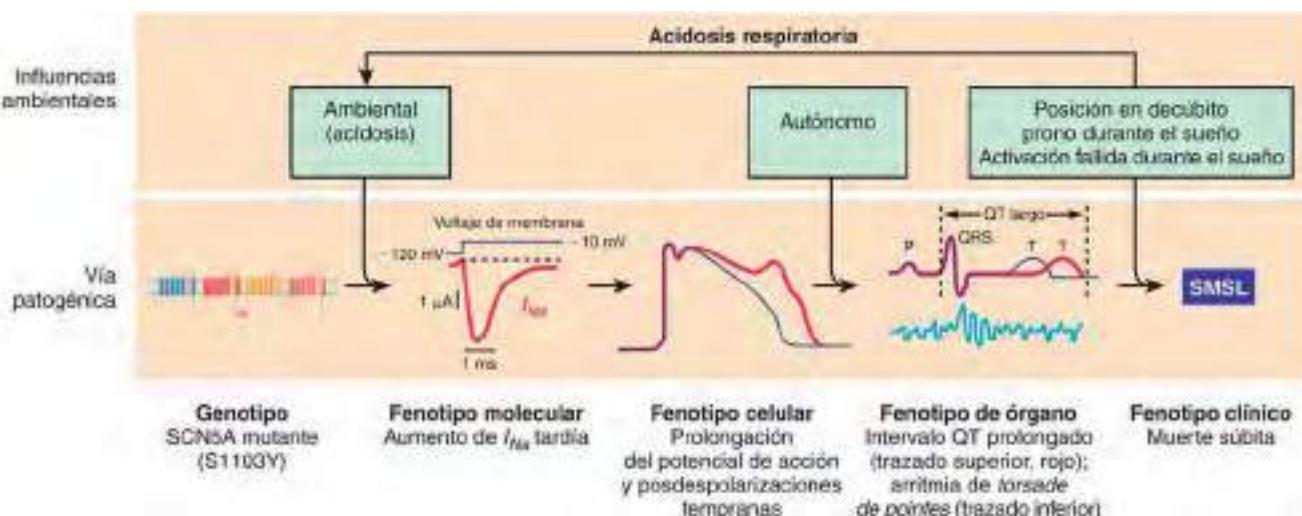


Fig. 402.1 Vía patogénica proarrítmica para el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) desde el genotipo del paciente hasta el fenotipo clínico, en la que se señalan las influencias ambientales. La alteración genética (en este caso un polimorfismo del canal de Na^+ cardiaco SCN5A) produce un fenotipo molecular de aumento de la corriente tardía de Na^+ (I_{Na}) bajo la influencia de factores ambientales como la acidosis. Debido a su interacción con otras corrientes iónicas que en sí mismas pueden estar alteradas por factores genéticos y ambientales, la corriente tardía de Na^+ produce un fenotipo celular de prolongación de la duración del potencial de acción, además de posdespolarizaciones tempranas. La prolongación del potencial de acción de las células del miocardio ventricular y la interacción adicional con factores ambientales, como la inervación autónoma, que, a su vez, pueden verse modulados por factores genéticos, produce un fenotipo de tejido-órgano de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG) y arritmia con taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (*torsade de pointes*) en el corazón completo. Si esto se mantiene o si degenera en fibrilación ventricular se produce el fenotipo clínico del SMSL. Factores ambientales y múltiples factores genéticos pueden interactuar a muchos niveles diferentes para producir los fenotipos característicos a los niveles molecular, celular, hístico, orgánico y clínico. (De Makieleski JC: SIDS: genetic and environmental influences may cause arrhythmia in this silent killer, J Clin Invest 116[2]:297-299, 2006.)

Además del SQTL y el SQTC, los otros polimorfismos de las canalopatías iónicas cardíacas también son proarrítmicos; entre ellos está el síndrome de Brugada (*BrS1, BrS2*) y la taquicardia ventricular paroxística catecolaminérgica (*CPVT1*). En conjunto estas mutaciones de los canales iónicos constituyen un sustrato proarrítmico mortal en algunos lactantes (v. fig. 402.1) y pueden explicar el 10% o más de los casos de SMSL.

La alteración de la regulación respiratoria central es un importante trastorno biológico en el SMSL, y en lactantes muertos por SMSL se han identificado polimorfismos genéticos que afectan a las neuronas serotonérígicas y adrenérgicas. La monoaminoxidasa A metaboliza estos dos neurotransmisores, y en un estudio reciente se ha observado una elevada asociación entre el SMSL y una baja expresión de los alelos en varones, lo que tal vez contribuya a la mayor incidencia del SMSL en varones. Muchos genes están implicados en el control de la síntesis, el almacenamiento, la captación por la membrana y el metabolismo de la 5-HT. Los polimorfismos en la región promotora del gen de la proteína 5-HTT se producen con mayor frecuencia en el SMSL que en los lactantes control. El alelo «L» largo aumenta la eficacia del promotor y reduce la concentración extracelular de 5-HT en las terminaciones nerviosas en comparación con el alelo «S» corto. Los lactantes blancos, afroamericanos y japoneses con SMSL tenían mayor probabilidad que los controles de la misma etnicidad de tener el alelo «L» (largo), y también hubo una asociación negativa entre el SMSL y el genotipo S/S. El genotipo L/L se asoció a aumento de los transportadores de 5-HT en los estudios de neuroimagen y en los estudios de unión post mortem. Sin embargo, en una gran base de datos de lactantes con SMSL de San Diego no se encontró ninguna relación entre el SMSL y el alelo L o el genotipo LL.

También se ha observado una asociación entre el SMSL y un polimorfismo del intrón 2 del 5-HTT, que regula de forma diferencial la expresión de 5-HTT. Hubo asociaciones positivas entre el SMSL y las distribuciones del genotipo del intrón 2 en lactantes afroamericanos que murieron de SMSL en comparación con controles afroamericanos. El gen *FEV* humano se expresa específicamente en neuronas 5-HT centrales del encéfalo, y se ha predicho que participa en la especificación y el mantenimiento del fenotipo neuronal serotoninérgico. Se ha identificado una mutación por inserción en el intrón 2 del gen *FEV*, y la distribución de esta mutación difiere significativamente en el SMSL en comparación con lactantes control.

Los estudios genéticos moleculares en fallecidos por SMSL han identificado también mutaciones relacionadas con el desarrollo embrionario precoz del sistema nervioso autónomo (v. tabla 402.4). Se han identificado mutaciones con cambio de proteína relacionadas con los genes *PHOX2a, RET, ECE1, TLX3* y *EN1*, particularmente en lactantes afroamericanos que murieron de SMSL. Ocho polimorfismos del gen *PHOX2B* se produjeron con una frecuencia significativamente mayor en el SMSL que en los lactantes

control. En un estudio se ha descrito una asociación entre el SMSL y un alelo específico del gen de la tirosina hidroxilasa (*THO1*), que regula la expresión génica y la producción de catecolaminas.

Múltiples estudios han observado una alteración en la expresión de genes que intervienen en la regulación del proceso inflamatorio y el sistema inmunitario. Se han descrito diferencias entre los lactantes con SMSL y los controles en los dos genes del factor C4 del complemento. Algunos lactantes con SMSL tienen polimorfismos con pérdida de función de la región promotora del gen de la IL-10, otra citocina antiinflamatoria. Los polimorfismos de la IL-10 se asociaron a disminución de la concentración de IL-10, y podrían contribuir al SMSL mediante el retraso del inicio de la producción de anticuerpos protectores o la reducción de la capacidad de inhibición de la producción de citocinas inflamatorias. Sin embargo, en otros estudios más extensos no se encontraron diferencias en los genes de la IL-10 entre lactantes con SMSL y lactantes control de la misma edad.

Se ha descrito una asociación entre polimorfismos mononucleotídicos del gen proinflamatorio que codifica la IL-8 y los lactantes con SMSL a los que se encontró en decúbito prono en comparación con los lactantes con SMSL a los que se encontró en otras posiciones durante el sueño. *IL-1* es otro gen proinflamatorio, y en lactantes que murieron por SMSL se ha descrito una mayor prevalencia del antagonista del receptor de la IL-1, lo que predisponía a mayor riesgo de infecciones. También se han descrito asociaciones significativas entre el SMSL y polimorfismos del VEGF, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral α (TNF α). Estas tres citocinas son proinflamatorias, y estos polimorfismos de aumento de función darían lugar a una mayor respuesta inflamatoria ante estímulos infecciosos o inflamatorios, y de esta forma contribuirían a un desequilibrio patógeno entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Como dato preliminar, se han encontrado concentraciones elevadas de IL-6 y VEGF en el LCR de lactantes con SMSL. No hubo diferencias entre grupos en el polimorfismo IL6-174G/C en un estudio noruego de SMSL, aunque los datos conjuntos indicaron, pese a todo, que había activación del sistema inmunitario en el SMSL, lo que implicaba a genes que participan en dicho sistema. Casi todos los lactantes con SMSL de un estudio tuvieron antecedentes de postura en decúbito prono durante el sueño y expresión de HLA-DR en la mucosa laríngea, y la expresión elevada de HLA-DR se asoció a concentraciones elevadas de IL-6 en el líquido cefalorraquídeo.

INTERACCIONES GENES-ENTORNO

Las interacciones entre los factores de riesgo genéticos y ambientales determinan el riesgo real de SMSL en lactantes individuales (fig. 402.2). También es importante que hay una interacción dinámica entre la vulnerabilidad genética o intrínseca y el entorno del sueño (fig. 402.3). Parece existir una interacción entre la postura de decúbito prono para dormir y los trastornos de la capa-



Fig. 402.2 Ilustración esquemática del modelo de tipo de riesgo para el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL), que muestra las interacciones fundamentales entre los factores de riesgo intrínsecos (que incluyen los factores de riesgo genéticos) que hacen que un lactante sea vulnerable, un periodo crítico del desarrollo o una edad, y los agentes estresantes exógenos o factores de riesgo extrínsecos. (Modificada de Filiano JJ, Kinney HC: A perspective on the neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: the triple risk model, Biol Neonate 65[3-4]:194-197, 1994.)



Fig. 402.3 Interacciones dinámicas entre la vulnerabilidad intrínseca al síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) y el grado de riesgo del entorno del sueño, que va de no productor de asfixia (completamente seguro) a posible asfixia grave (muy inseguro). La vulnerabilidad intrínseca se podría relacionar con factores de riesgo genéticos, exposiciones durante la vida fetal o al comienzo de la lactancia, u otros factores. (Modificada de Hunt CE, Darnall RA, McEntire BL, Hyma BA: Assigning cause for sudden unexpected infant death, Forensic Sci Med Pathol 11[2]:283-288, 2015.)

ciudad de respuesta ventilatoria y de activación. Algunos lactantes sanos que duermen en decúbito prono pueden dormir en algunas ocasiones apoyando la cara por completo o casi por completo, aunque los lactantes sanos normales se despiertan antes de que estos episodios lleguen a ser potencialmente mortales. Sin embargo, los lactantes que tienen una respuesta insuficiente de activación ante la hipoxia pueden correr peligro de muerte súbita por los consiguientes episodios de obstrucción de las vías respiratorias y asfixia. También puede haber vínculos entre factores de riesgo modificables (como cama blanda, postura de decúbito prono para dormir y estrés térmico) y factores de riesgo genéticos, como alteraciones de la ventilación y la activación y déficits de la regulación térmica o metabólica. Por ejemplo, la deficiencia del control cardiorrespiratorio podría estar relacionada con polimorfismos del 5-HTT o de los genes relacionados con el desarrollo del sistema nervioso autónomo. Los lactantes afectados podrían tener mayor riesgo de padecer hipoxemia relacionada con el sueño, por lo que serían más susceptibles a los efectos adversos asociados a la postura para dormir o a una ropa de cama

insegura. Los lactantes con mayor riesgo de hipoxemia relacionada con el sueño podrían tener también mayor riesgo de padecer arritmias mortales en presencia de un polimorfismo de una canalopatía iónica cardiaca.

En más del 50% de las víctimas del SMSL se ha documentado una enfermedad febril reciente, con frecuencia relacionada con una infección respiratoria superior (v. tabla 402.5). Infecciones benignas podrían aumentar el riesgo de SMSL si interactuaran con respuestas proinflamatorias o alteraciones de la respuesta inmunitaria determinadas genéticamente. También puede haber deficiencias de la respuesta inflamatoria por la desgranulación de los mastocitos, que se ha descrito en lactantes fallecidos por SMSL. Esto concuerda con una reacción anafiláctica a una toxina bacteriana, y algunos familiares de los fallecidos por SMSL presentan también una capacidad excesiva de liberación de mediadores y de desgranulación de los mastocitos, lo que sugiere que la mayor susceptibilidad a una reacción anafiláctica es otro factor genético que influye en la consecuencia mortal de estas infecciones por lo demás leves. Las interacciones entre las infecciones respiratorias superiores u otras enfermedades leves y factores como dormir en decúbito prono, también podrían ser importantes en la patogenia del SMSL.

El aumento del riesgo de SMSL asociado a la exposición fetal y neonatal al humo de tabaco se puede relacionar, al menos en parte, con factores genéticos o epigenéticos, como los que afectan al control autónomo del tronco del encéfalo. Estudios en lactantes han encontrado una disminución de la reactividad ventilatoria y de activación ante la hipoxia después de la exposición fetal a la nicotina, y la exposición posnatal a la nicotina se ha asociado a disminución de la autorreanimación tras la apnea. Se produce disminución de la inmunorreactividad del tronco del encéfalo a determinadas isoformas de la proteína cinasa C y de la óxido nítrico sintasa neuronal en ratas expuestas al humo de tabaco en el periodo prenatal, otra posible causa de disminución de la reactividad a la hipoxia. La exposición al tabaco también incrementa la susceptibilidad a las infecciones víricas y bacterianas y aumenta la unión de las bacterias después del recubrimiento pasivo de las superficies mucosas por los componentes del humo, lo que implica interacciones entre el tabaco, el control cardiorrespiratorio y el estado inmunitario. La flavina monooxigenasa 3 (*FMO3*) es una de las enzimas que metabolizan la nicotina, y recientemente se ha identificado un polimorfismo que aparece con más frecuencia en lactantes con SMSL que en los controles, y con más frecuencia en aquellos lactantes cuyas madres referían tabaquismo intenso (v. tabla 402.4). Este polimorfismo incrementaría la concentración de nicotina, y así constituye un posible factor de riesgo genético de SMSL en lactantes expuestos al humo de tabaco.

En lactantes con una canalopatía iónica cardiaca, el riesgo de arritmia mortal durante el sueño puede aumentar mucho por alteraciones predisponentes que incrementan la inestabilidad eléctrica, entre las que podrían estar el sueño REM con ráfagas de activación vagal y simpática, infecciones respiratorias leves o cualquier otra causa de hipoxemia o hipercapnia relacionada con el sueño, especialmente las que producen acidosis. La postura de decúbito prono para dormir se asocia a aumento de la actividad simpática.

GRUPOS DE LACTANTES CON MAYOR RIESGO DE SÍNDROME DE MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE

Hermanos de un lactante muerto por síndrome de muerte súbita del lactante nacidos posteriormente

Los hermanos que nacen tras la muerte de un primer hijo por causas no infecciosas tienen un riesgo significativamente mayor de morir por la misma causa, incluido el SMSL. El riesgo relativo es 9,1 para la misma causa de muerte recurrente, frente a 1,6 para una causa de muerte diferente. El riesgo relativo de recurrencia del SMSL (intervalo: 5,4-5,8) es similar al riesgo relativo de las causas de muerte no recurrente (intervalo: 4,6-12,5). El riesgo de mortalidad recurrente en lactantes debida a la misma causa que en el hermano índice parece estar aumentado hasta un grado similar en los hermanos posteriores, tanto para las causas explicables como para el SMSL. Este aumento del riesgo de recurrencia en familias con casos de SMSL concuerda con la presencia de factores genéticos de riesgo que interactúan con factores de riesgo ambientales (v. tablas 402.4 y 402.5 y figs. 402.2 y 402.3). Sin embargo, el SMSL recurrente en una familia debe alertar también al médico para que sospeche otras causas de muerte súbita e inesperada (v. tabla 402.2).

Prematurosidad

A pesar de las reducciones mayores del 50% en el SMSL y la MSIL en lactantes prematuros desde el inicio de la campaña para dormir en decúbito supino en Estados Unidos en 1994, el riesgo de muerte sigue siendo significativamente mayor en estos lactantes que en los lactantes nacidos a término. El riesgo aumenta al reducirse la edad gestacional. En comparación con los lactantes nacidos a las 37-42 semanas, la razón de riesgos de SMSL es máxima en los lactantes nacidos a las 24-28 semanas de gestación (2,57; intervalo de

confianza del 95%: 2,08, 3,17). Incluso con una edad gestacional de 33-36 semanas al nacimiento el riesgo de SMSL sigue estando muy aumentado en comparación con los recién nacidos a término. La edad cronológica de máxima incidencia del SMSL es posterior en los lactantes prematuros; la edad cronológica en el momento de la muerte es inversamente proporcional a la edad gestacional en el momento del nacimiento.

Aunque los lactantes prematuros tienen mayor riesgo de apnea, la apnea de la prematuridad en sí misma no parece relacionarse con mayor riesgo de SMSL. Por el contrario, es probable que este mayor riesgo se relacione en parte con la inmadurez de las respuestas del tronco del encéfalo; en estudios fisiológicos se han encontrado alteraciones de las activaciones corticales, menor sensibilidad de los barorreflejos y deterioro del control autónomo. También son importantes los factores de riesgo sociodemográficos y ambientales. Los lactantes prematuros tienen más factores de riesgo sociodemográficos totales que los lactantes nacidos a término. Además, los lactantes prematuros tienen más probabilidad de ser colocados en decúbito prono en su domicilio; esto puede deberse en parte a que muchas veces se coloca en decúbito prono a estos lactantes mientras reciben ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos neonatal, y a menudo no se ofrece un buen modelo de prácticas seguras en el sueño durante el resto de la estancia en la UCIN. La asociación entre la postura en decúbito prono y el SMSL en lactantes prematuros y con bajo peso al nacimiento es igual o mayor que esta asociación en lactantes nacidos a término.

Estudios fisiológicos

Se han realizado estudios fisiológicos en la fase inicial de lactancia de lactantes sanos, algunos de los cuales murieron posteriormente por SMSL. También se han realizado estudios fisiológicos en grupos de lactantes que se creía que tenían mayor riesgo de SMSL, especialmente lactantes que habían padecido episodios breves resueltos inexplicados (EBRI; previamente conocidos como episodios de riesgo vital aparente; cap. 403) y los hermanos siguientes de lactantes que habían muerto por SMSL. En conjunto, estos estudios han indicado que hay alteraciones del tronco del encéfalo relacionadas con la neurorregulación del control cardiorrespiratorio y de otras funciones autónomas, lo que concuerda con los hallazgos autopsícos y los estudios genéticos de los lactantes fallecidos por SMSL (v. «Anatomía patológica» y «Factores de riesgo genéticos»). Además de las alteraciones en la sensibilidad de los quimiorreceptores, se han encontrado otras alteraciones fisiológicas en los patrones respiratorios, el control de la frecuencia cardiaca y respiratoria o de la variabilidad de dicha frecuencia, y la sensibilidad a la activación por la asfixia. Una deficiencia de la respuesta de activación puede ser un requisito necesario para que se produzca SMSL, aunque puede ser insuficiente si no hay otros factores de riesgo genéticos o ambientales. La **autorreanimación (boqueo)** es un componente crucial de la respuesta de activación ante la asfixia, y el fracaso de la autorreanimación puede ser el fallo final y fisiológico más devastador en los casos de SMSL. En un estudio, la mayor parte de los lactantes a término normales de menos de 9 semanas se despertó en respuesta a una hipoxia leve, algo que solo pasó en el 10-15% de los lactantes normales mayores de 9 semanas. Estos datos sugieren que la capacidad de responder a estímulos hipóticos de intensidad leve-moderada puede ser mínima en el intervalo de edad que se asocia al mayor riesgo de SMSL.

Aparentemente, la capacidad de acortar el intervalo QT al aumentar la frecuencia cardiaca está alterada en algunos lactantes que murieron por SMSL, lo que sugiere que pueden estar predisponentes a sufrir arritmias ventriculares. Aunque esto concuerda con las observaciones en algunos lactantes fallecidos por SMSL de polimorfismos de los genes de los canales iónicos cardíacos (v. tabla 402.4), no existen datos sobre el intervalo QT anteriores a la muerte en estos lactantes que confirmen la importancia de este hallazgo. Los lactantes a los que se realizó un estudio fisiológico y que después fallecieron por SMSL varias semanas después tenían mayor frecuencia cardiaca y menor variabilidad de la frecuencia cardiaca en todos los estados del ciclo del sueño-vigilia y menor variabilidad de la frecuencia cardiaca durante la vigilia. Estos lactantes con SMSL tenían intervalos QT más prolongados que los lactantes control durante el sueño REM y no REM, especialmente en las últimas horas de la noche, cuando es probable que se produzcan la mayor parte de los casos de SMSL. Sin embargo, en solo uno de estos lactantes con SMSL el intervalo QT media más de 440 ms.

Se ha planteado la hipótesis de que la menor variabilidad y el incremento de la frecuencia cardiaca observados en los lactantes que murieron posteriormente por SMSL pueden explicarse en parte por una disminución del tono vagal, tal vez relacionada con una neuropatía vaginal o con una alteración del tronco del encéfalo en las áreas responsables del control parasimpático del corazón. El análisis del espectro de potencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca es un método para evaluar el control simpático y parasimpático del corazón. Si se compara el espectro de potencia de la frecuencia

cardiaca antes y después de las apneas obstructivas en lactantes asintomáticos clínicamente, aquellos que posteriormente murieron por SMSL no tenían las disminuciones de los cocientes de potencia de frecuencia baja a frecuencia elevada que se observaron en los lactantes que sobrevivieron. Por tanto, algunos lactantes pueden tener una capacidad diferente de respuesta autónoma ante las apneas obstructivas, lo que podría indicar una alteración del control del sistema nervioso autónomo asociada a una mayor vulnerabilidad frente a las agresiones endógenas o exógenas que produciría una menor estabilidad eléctrica del corazón; esto puede generar una vulnerabilidad al SMSL.

Los monitores cardiorrespiratorios domiciliarios con memoria han registrado los acontecimientos terminales en algunos lactantes que murieron por SMSL. Sin embargo, estos registros no incluyeron pulsioximetría y no identificaron obstrucción respiratoria debido a que emplearon la impedancia transtorácica para detectar la respiración. En la mayoría de los casos se produjo una progresión súbita y rápida a bradicardia grave que no se asoció a apnea central o que aparentemente ocurrió demasiado pronto como para ser explicada por la apnea central. Estas observaciones son compatibles con un trastorno del control autónomo de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, o con obstrucción respiratoria que produce bradicardia o hipoxemia y se asocia a menor capacidad de autorreanimación o activación.

ESTRATEGIAS CLÍNICAS

Monitorización domiciliaria

No es posible prevenir el SMSL en lactantes individuales porque no se puede identificar de forma prospectiva a los lactantes que en el futuro presentarán SMSL ni se ha establecido una intervención eficaz, aunque pudieran identificarse prospectivamente los lactantes en riesgo. Los estudios sobre el patrón cardiorrespiratorio y otras alteraciones del sistema autónomo no tienen la sensibilidad ni la especificidad suficientes como para resultar útiles desde el punto de vista clínico como pruebas de cribado. La vigilancia electrónica domiciliaria con la tecnología existente no reduce el riesgo de SMSL. Aunque la prolongación del intervalo QT en un lactante se puede tratar si se diagnostica, no se ha determinado la utilidad del ECG posnatal sistemático como técnica de cribado ni la coste-efectividad del diagnóstico y el tratamiento, ni la seguridad del tratamiento de los lactantes (v. cap. 456). El cribado electrocardiográfico parental no es útil, en parte porque es frecuente que se produzcan mutaciones espontáneas.

Reducción del riesgo de síndrome de muerte súbita del lactante

La reducción de las conductas de riesgo y el aumento de las conductas protectoras en los cuidadores de los lactantes para conseguir una reducción adicional y la posible eliminación del SMSL es un objetivo fundamental. La reciente estabilización de la frecuencia de colocación de los lactantes en decúbito supino para dormir en Estados Unidos en aproximadamente el 75% en todas las razas, y en solo el 56% en afroamericanos, es una causa de preocupación, y son necesarios nuevos esfuerzos educativos. Las directrices de la American Academy of Pediatrics (AAP) para reducir el riesgo de SMSL se actualizaron en 2016, y tienen como objetivo reducir el riesgo de todas las muertes súbitas e inesperadas del lactante relacionadas con el sueño. Las directrices son adecuadas en la mayoría de los casos, aunque en ocasiones los médicos y otros profesionales sanitarios pueden recomendar algunas alternativas. Los principales componentes de las directrices de la AAP son:

- ◆ Se debe colocar a los lactantes a término y prematuros en decúbito supino durante el sueño. No tiene ningún efecto negativo sobre la salud. No se recomienda dormir en decúbito lateral.
- ◆ Los lactantes deben dormir sobre un colchón firme. No se deben utilizar camas de agua, sofás, colchones u otras superficies que sean blandas. Además, no se deben usar para dormir asientos de coche, sillas de bebé, balancines y otros dispositivos para sentarse. Dormir en posición erguida puede producir reflujo gastroesofágico u obstrucción de las vías respiratorias superiores por la flexión de la cabeza.
- ◆ Se recomienda la lactancia materna. Cuando sea posible, las madres deben amamantar de manera exclusiva, o deben alimentar al lactante con leche materna extraída hasta que el lactante tenga 6 meses de edad.
- ◆ Se recomienda que los lactantes duerman en la misma habitación que sus padres pero en su propia cuna o cuco, que debe cumplir las normas de seguridad de la Consumer Product Safety Commission. Colocar la cuna o el cuco cerca de la cama de la madre facilita la lactancia y el contacto con el lactante. Si los padres llevan al lactante a la cama de adulto para amamantarlo o tranquilizarle, deben devolver al lactante a una superficie para dormir separada cuando ellos ya estén listos para dormirse.
- ◆ Se deben evitar los materiales blandos y las ropas de cama sueltas en el lugar donde duerme el niño y no se deben poner encima, debajo, ni cerca de él. Entre ellos se incluyen almohadas, edredones, mantas, borreguillo,

- protectores almohadillados en la cuna y juguetes blandos. Se puede usar una ropa de dormir, como un saco de dormir, en lugar de sábanas.
- ◆ Hay que considerar el uso de un chupete a la hora de acostarse y durante la siesta. El chupete se debe usar cuando se acuesta al lactante para dormir y no es necesario volver a ponerlo si lo expulsa. En lactantes alimentados con lactancia materna se debe retrasar la introducción del chupete hasta que esté bien establecida la lactancia materna.
 - ◆ Las madres no deben fumar durante el embarazo ni después del parto, y no se debe exponer al lactante al humo ambiental.
 - ◆ Las madres no deben, beber alcohol o consumir drogas durante el embarazo ni después del parto.
 - ◆ Se debe evitar el calentamiento excesivo y el exceso de ropa. El lactante debe usar ropa ligera mientras duerme y se debe ajustar el termostato a una temperatura agradable.
 - ◆ Las gestantes deben recibir unos cuidados prenatales periódicos, siguiendo las directrices de las visitas prenatales.
 - ◆ Se debe vacunar a los lactantes siguiendo las recomendaciones de la AAP y de los Centers for Disease Control and Prevention. No hay datos de que las vacunaciones aumenten el riesgo de SMSL. De hecho, datos recientes indican que las vacunaciones pueden tener un efecto protector contra el SMSL.
 - ◆ Se debe evitar el uso de dispositivos comerciales que no sean compatibles con las recomendaciones para un sueño seguro. No se recomiendan los dispositivos diseñados para mantener la postura durante el sueño, para «proteger» a un lactante que comparte la cama o para reducir el riesgo de reinhalación, porque no hay pruebas que confirmen su seguridad o su eficacia.
 - ◆ La monitorización domiciliaria de la función cardiorrespiratoria o de la saturación de O₂ puede resultar útil en algunos casos seleccionados que padeczan una inestabilidad extrema, aunque no hay datos de que su uso reduzca la incidencia de SMSL, por lo que no se puede recomendar con este fin.
 - ◆ Los lactantes deben estar algún tiempo en decúbito prono mientras están despiertos y vigilados. Alternar la posición de la cabeza del niño y su orientación en la cuna puede minimizar también el riesgo de aplastamiento de la cabeza por el decúbito supino (plagiocefalia posicional).
 - ◆ No se puede recomendar el fajado como estrategia para reducir el SMSL. Si se faja a los lactantes, se debe usar una manta ligera que esté más apretada alrededor de los hombros y más suelta alrededor de las caderas para evitar la displasia de cadera. Siempre se debe colocar en decúbito supino a los lactantes fajados, y cuando puedan girar a la posición de decúbito prono se debe poner fin al fajado.
 - ◆ Los profesionales sanitarios, el personal de las plantas de neonatología y de las unidades de cuidados intensivos neonatales y aquellas personas que atiendan a niños deben adoptar las recomendaciones para la reducción del SMSL desde el momento del nacimiento, para actuar como modelos de sueño seguro para los cuidadores.
 - ◆ Los medios de comunicación y los fabricantes deben seguir las directrices para un sueño seguro en sus mensajes y su publicidad.
 - ◆ La campaña nacional «Dormir seguro» debe continuarse poniendo un énfasis adicional en estrategias para incrementar la lactancia materna a la vez que se reduce el uso compartido de la cama y la exposición al humo de tabaco. La campaña debe seguir centrándose especialmente en los grupos que tienen una incidencia elevada de SMSL, como estrategias educativas adaptadas a los distintos grupos raciales o étnicos individuales. También se debe incluir en estos programas educativos a los cuidadores secundarios, como cuidadores de centros de día, abuelos, padres de acogida y «canguros». Se debe intentar también introducir las recomendaciones sobre el sueño durante la gestación, y de forma ideal en el programa educativo de la educación secundaria.
 - ◆ Deben seguir investigándose y vigilándose los factores de riesgo, las causas y los mecanismos fisiopatológicos del SMSL y de otros casos de MSIL relacionada con el sueño, con el objetivo último de prevenir por completo estas muertes. Las agencias de financiación federales y privadas deben mantener su compromiso con esta investigación.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

402.1 Colapso posnatal súbito e inesperado

Sarah Vepraskas

permanente de la respiración o insuficiencia cardiorrespiratoria. El CPSI lleva a la muerte a casi la mitad de los lactantes que lo padecen, y produce secuelas importantes en muchos supervivientes.

En algunas definiciones el CPSI incluye tanto los episodios de riesgo vital aparente (denominados actualmente EBRI) como la MSIL, que se produce durante la primera *semana de vida posnatal*. MSIL es un término que abarca todas las MSIL. Algunos EBRI pueden ser de riesgo bajo y requerir intervenciones sencillas como cambios de posición, estimulación breve o técnicas para eliminar la obstrucción de las vías respiratorias; estos episodios, aparentemente más benignos, contrastan con el CPSI, que puede llegar a ser mortal.

La definición de CPSI que se utiliza en el informe de la AAP sobre sueño seguro y contacto piel con piel (CPP) es la de la British Association of Perinatal Medicine e incluye cualquier lactante a término o casi a término (definido como >35 semanas de gestación) que cumple los siguientes criterios: 1) está bien en el momento del nacimiento (puntuación de Apgar a los 5 minutos normal, y se considera que está suficientemente bien para recibir los cuidados habituales); 2) de forma inesperada tiene un colapso hasta un estado próximo a la muerte de causa cardiorrespiratoria, de manera que es necesaria la reanimación con ventilación con presión positiva intermitente; 3) presenta el colapso en los primeros 7 días de vida, y 4) muere, requiere cuidados intensivos o presenta encefalopatía. La mayor parte de los episodios descritos se produce en las 2 horas siguientes al parto, a menudo en el momento del primer intento de dar lactancia materna. Para poder diagnosticar un CPSI se deben excluir otras posibles enfermedades médicas que hacen que los lactantes tengan alto riesgo, como prematuridad (<35 semanas de gestación), asfixia perinatal, sepsis o malformaciones congénitas.

Se estima que la incidencia de CPSI es de 2,6-133 por cada 100.000 nacidos vivos. Sin embargo, la incidencia varía mucho porque no hay consenso sobre la definición, hay diferencias en los criterios de inclusión y exclusión, y no existe un sistema de notificación estandarizado. Además, no se ha establecido un consenso para la codificación del CPSI, lo que probablemente contribuya a que se notifique de forma insuficiente.

Las estimaciones publicadas del CPSI son menores que las observadas en el hospital, y reflejan únicamente los episodios muy graves. Cuando se describe el momento de aparición del CPSI, aproximadamente la tercera parte de los episodios descritos se produce en las primeras 2 horas, otra tercera parte entre las 2 y las 24 horas, y otra tercera parte entre 1 y 7 días después del nacimiento.

PATOGENIA

No se conoce por completo el mecanismo del CPSI. Muchos de los episodios se pueden relacionar con asfixia o atrapamiento. También se ha planteado la hipótesis de que la transición de la vida fetal a la vida extrauterina podría hacer que el recién nacido fuera más vulnerable durante la primera hora de vida. Durante el parto hay un súbito aumento inicial de la secreción de adenosina y prostaglandinas, seguido por un aumento súbito de catecolaminas en el periodo posnatal. Un recién nacido sano está estimulado y despierto después del parto e inicia los movimientos respiratorios continuos. Poco después del nacimiento hay una rápida disminución del neuromodulador inhibidor adenosina, a medida que la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial aumenta rápidamente y contribuye al aumento de la actividad en el recién nacido en comparación con el feto. Después de las descargas hormonales hay un periodo de menor reactividad a los estímulos externos y aumento del tono vagal; es posible que la inestabilidad autónoma haga que los lactantes sean vulnerables durante este periodo de transición.

También es posible que una alteración del control cardiorrespiratorio por una lesión isquémica hipóxica que se ha producido varios días antes del parto pudiera contribuir a los casos mortales de CPSI. Se encontró gliosis leve de las áreas del tronco del encéfalo que participan en el control cardiorrespiratorio en la autopsia de 7 lactantes con CPSI. Sin embargo, no hay datos suficientes que permitan establecer una asociación entre los episodios hipóticos intrauterinos y el CPSI.

FACTORES DE RIESGO

Muchos de los casos de CPSI descritos se producen mientras el lactante está en decúbito prono, durante el CPP con sus madres. Tradicionalmente se considera que el CPP debe iniciarse en el momento del parto y durar continuamente hasta el final de la primera toma.

Otros factores de riesgo de CPSI son el primer intento de toma, compartir la cama, que la madre esté en posición de episiotomía, primiparidad de la madre, y dejar solos a los padres con el lactante durante la primera hora después del nacimiento.

El CPP y dormir en la misma habitación que el niño han pasado a ser una práctica habitual en los recién nacidos sanos y concuerdan con la iniciativa de hospital amigable con los lactantes (Baby-Friendly Hospital Initiative,

BFHI), un programa de ámbito mundial puesto en marcha por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), para favorecer y reconocer a los hospitales y centros obstétricos que fomentan el nivel asistencial óptimo para la alimentación de los lactantes y el establecimiento del vínculo madre-hijo. La iniciativa BFHI reconoce y premia a los centros obstétricos que aplican con éxito los «Diez pasos para el éxito de la lactancia materna», el cuarto de los cuales es iniciar la lactancia materna en la primera hora tras el nacimiento; el séptimo recomienda la práctica de dormir en la misma habitación que el lactante. El informe clínico de la AAP sobre sueño seguro y CPP en el periodo neonatal revisa las pruebas que respaldan la recomendación de CPP y dormir en la misma habitación que el lactante durante el periodo neonatal, a la vez que aborda los problemas de seguridad y ofrece sugerencias para mejorar la seguridad después del parto. La literatura médica que respalda el CPP también resalta la importancia de que no se deje sin vigilancia a la madre y al niño durante este periodo inicial.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Solo se debe hacer el diagnóstico de CPSI después de haber excluido otras causas patológicas. En un estudio de 45 casos de colapso inesperado en recién nacidos se encontró que una tercera parte de los lactantes tenían un trastorno patológico clínico subyacente, como sepsis, cardiopatía congénita dependiente de la permeabilidad del conducto arterial, hernia diafragmática congénita, hemorragia intracraneal o un trastorno metabólico (un lactante con síndrome de Zellweger y otro con un trastorno metabólico no identificado). Otras causas adicionales que se deben tener en consideración son obstrucción de las vías respiratorias, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria, hipoglucemia, trombosis vascular o embolia, e hipertensión pulmonar neonatal. El diagnóstico diferencial del CPSI es amplio, y muchas enfermedades se superponen con los diagnósticos diferenciales del EBR I (cap. 403), la MSIL y el SMSL.

En los lactantes que sobreviven al episodio se debe realizar un estudio para detectar una patología subyacente, estudio que se debe adaptar a los detalles específicos de cada caso. Se debe realizar una anamnesis y una exploración física completas antes de iniciar el estudio diagnóstico, para poder centrar la evaluación. Los análisis de laboratorio que se deben realizar son electrolitos; evaluación metabólica con glucosa, amoniaco y lactato; evaluación infecciosa con hemocultivos, análisis de orina y urocultivos, y análisis del LCR con cultivo. También se pueden realizar radiografías de tórax, pruebas de neuroimagen, ecocardiograma, ECG, y cribado metabólico completo (que en la mayor parte de los estados estadounidenses se incluye como parte del cribado neonatal). También se debe valorar la realización de una autopsia en caso de muerte por un supuesto CPSI, porque la causa subyacente del episodio se puede descubrir durante la autopsia.

EVOLUCIÓN

Se piensa que aproximadamente la mitad de los casos de CPSI llevan a la muerte. Una revisión de 17 y 45 casos de CPSI en Alemania y Reino Unido mostró una tasa de mortalidad del 42 y el 27%, respectivamente. En el estudio alemán, casi dos terceras partes de los casos supervivientes tenían defectos neurológicos, y en el estudio del Reino Unido la tercera parte de los lactantes murió o tenía defectos neurológicos residuales. Las tasas de mortalidad y de alteraciones neurológicas descriptas en estos dos estudios que se mencionan son comparables a las de otras descripciones de casos que se han publicado.

TRATAMIENTO

Hay datos que sugieren que el tratamiento con hipotermia puede mejorar la evolución neurológica después de un episodio de CPSI que da lugar a encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI) (v. cap. 120.4). Se consideró que el tratamiento con hipotermia de 4 pacientes con EHI después de un CPSI había sido eficaz, y en el seguimiento a los 24 meses tres niños tenían un desarrollo normal y uno tenía parálisis cerebral leve.

PREVENCIÓN

Se pueden utilizar los factores de riesgo de CPSI conocidos para elaborar estrategias preventivas. En concreto, se debe insistir en la seguridad durante el CPP y en el ingreso hospitalario en la misma habitación que el niño.

No se ha demostrado que las iniciativas desarrolladas para estandarizar el procedimiento del CPP neonatal inmediato reduzcan el riesgo de CPSI. Se debe evaluar con frecuencia al recién nacido, observando la respiración, la actividad, el color, el tono y la postura, para asegurarse de que está en una postura que evita la obstrucción de la respiración y los episodios que llevan al CPSI. También se ha sugerido que miembros del personal con formación realicen monitorización continua durante el CPP. Sin embargo, esta medida puede interferir en el establecimiento del vínculo madre-hijo. Algunos

autores han propuesto la oximetría de pulso continua durante este periodo, aunque no hay pruebas que respalden esta práctica, y esta monitorización excesiva podría generar una preocupación innecesaria en los padres. Como muchos casos de CPSI se producen en las primeras horas de vida, la unidad de obstétrica debe tener personal que pueda realizar evaluaciones frecuentes del recién nacido, a la vez que fomenta el desarrollo del vínculo entre la madre y su hijo.

Muchos de los mismos problemas de seguridad que se plantean durante el CPP inmediatamente después del parto siguen aplicándose durante la estancia de la madre y el hijo en la misma habitación, si la madre no recibe orientaciones sobre prácticas seguras de compartir la habitación. No se debe permitir que duerman juntos en la unidad de cuidados posparto. Se debe informar a las madres y a los familiares de los riesgos de dormir juntos. Se debe determinar la dotación de personal para satisfacer las necesidades tanto de la madre como de su hijo a fin de poder hacer evaluaciones frecuentes, tener tiempos de respuesta rápidos a las luces de llamada, y disponer de tiempo para la educación de las madres.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 403

Episodios breves resueltos inexplicados y otros episodios agudos en lactantes

Joel S. Tieder

INTRODUCCIÓN

Los lactantes a menudo presentan cambios agudos y autolimitados de la respiración, el tono, el estado mental y el color de la piel. Habitualmente estos episodios son manifestaciones normales de la inmadurez del desarrollo. Pese a todo, los cuidadores pueden preocuparse porque el episodio agudo pudiera haber sido potencialmente mortal o porque sea un signo de un problema médico no diagnosticado, y solicitan asistencia médica. En la mayor parte de los casos, después de una anamnesis y una exploración física completas, el médico podrá determinar si el episodio ha sido un proceso benigno o normal, como reflujo gastroesofágico (RGE) o respiración periódica del recién nacido. Sin embargo, en ocasiones el episodio no tiene una explicación sencilla y genera incertidumbre sobre el riesgo relacionado con una causa subyacente grave o un episodio futuro. Esta situación plantea desafíos diagnósticos y terapéuticos tanto para la familia como para el médico.

Históricamente se temía que estos episodios fueran precursores del síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) y se denominaban *SMSL potencialmente mortal, muertes en la cuna abortadas o episodios aparentemente letales (ALTE)*. Estos términos ya no se emplean porque actualmente sabemos que estos episodios no se asocian a SMSL y raras veces plantean riesgo vital. El uso clínico de ALTE como término diagnóstico plantea problemas adicionales porque depende de la interpretación subjetiva que hace el cuidador e incluye una constelación de síntomas inespecíficos. Tampoco distingue a los pacientes con buen aspecto de aquellos que tienen síntomas.

La mejor forma de describir la mayor parte de estos episodios agudos en lactantes es como episodios breves resueltos inexplicados (BRUE). Un BRUE es un diagnóstico de exclusión y se debe utilizar solo cuando el episodio sea transitorio y siga sin haber una explicación después de una evaluación médica adecuada.

DEFINICIÓN

Un BRUE es un episodio que aparece en un lactante menor de 1 año de edad, que habitualmente dura menos de 30 segundos y, según la descripción del observador, es un episodio súbito y breve, y actualmente resuelto, en el que se produjo al menos uno de los siguientes datos:

- ◆ Cianosis o palidez.
- ◆ Respiración ausente, reducida o irregular.

- ◆ Marcado cambio del tono, con hipertonia o hipotonía.
- ◆ Alteración del nivel de reactividad.

El diagnóstico de BRUE se aplica solo a los lactantes que estaban asintomáticos antes del episodio y durante la evaluación, y cuando no se encuentra ninguna explicación para el episodio a pesar de haber realizado una anamnesis y una exploración física completas.

Se considera que los lactantes que han tenido un BRUE tienen riesgo bajo o alto de un episodio posterior o de un trastorno subyacente grave basándose en factores del paciente, las características del episodio, y factores adicionales de la anamnesis y la exploración física.

Se define un lactante de riesgo bajo como:

- ◆ Edad >60 días.
- ◆ Edad gestacional ≥32 semanas y edad posconcepcional ≥45 semanas.
- ◆ Aparición de tan solo 1 BRUE (ningún BRUE previo, y no aparecen en agregados).
- ◆ Duración del episodio <1 min.
- ◆ No ha sido necesaria reanimación cardiopulmonar (RCP) por un profesional médico cualificado.
- ◆ No hay datos preocupantes en la anamnesis.
- ◆ No hay datos preocupantes en la exploración física.

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la incidencia de los BRUE. Sin embargo, los estudios de pacientes con ALTE ofrecen algunos datos porque los BRUE son un subgrupo de lo que previamente se consideraba ALTE. La hospitalización por un ALTE era frecuente; 1 de cada 2,5-9,4/1.000 lactantes ingresaba en el hospital por un ALTE. Los episodios agudos que no llevan a hospitalización son aún más frecuentes, de acuerdo con extensos estudios epidemiológicos de lactantes sanos. Hasta el 43% de los lactantes normales a los que se siguió longitudinalmente con monitorización domiciliaria tuvo un episodio de apnea de 20 segundos durante un periodo de 3 meses. El 5% de los padres a los que se preguntó cuando su lactante tenía 1 año de edad recordaba un episodio apneico.

Los BRUE no son precursores del SMSL. Se desconoce la tasa de mortalidad después de un BRUE por una causa subyacente, aunque también es probable que sea muy infrecuente. Las pocas descripciones de mortalidad en estudios de ALTE se limitan a pacientes que no cumplían los criterios de BRUE por la presencia de otros síntomas o de un diagnóstico que explica el cuadro.

Sin embargo, en los pacientes que consultan con un BRUE se deben valorar diversos riesgos. El primero es el riesgo de un diagnóstico grave subyacente. Aunque todos ellos son infrecuentes, los médicos deben tener en consideración una amplia variedad de trastornos, como arritmias cardíacas, trastornos metabólicos y lesión del encéfalo (tabla 403.1). El riesgo de un diagnóstico grave subyacente en un paciente con un BRUE es mucho menor que la incidencia descrita en la investigación sobre ALTE, en la que muchos de los pacientes tenían enfermedades subyacentes o síntomas persistentes (p. ej., infección de las vías respiratorias inferiores). En los lactantes que cumplen los criterios de riesgo bajo, la probabilidad de una causa grave subyacente es extremadamente baja. En los lactantes de alto riesgo se desconoce la probabilidad, aunque es posible que sea mucho menor de lo que sugiere la investigación sobre ALTE. El segundo es el riesgo de recurrencia del episodio, que actualmente se desconoce. Estos episodios pueden ser estresantes para los cuidadores, particularmente cuando se desconoce la causa. El tercero es el riesgo de que los cuidadores se preocupen innecesariamente por su hijo sano. Los médicos deben ser conscientes de los desafíos a los que se enfrentan los cuidadores cuando perciben la amenaza de perder a su hijo, cuando hay incertidumbre médica o cuando su hijo está hospitalizado. En cuarto lugar están los riesgos asociados a la asistencia médica, como las infecciones nosocomiales y la inexactitud de las pruebas.

ANAMNESIS INICIAL

Una anamnesis y una exploración física adecuadas son fundamentales para evaluar a un lactante que ha sufrido un episodio agudo (tabla 403.2). Se debe intentar caracterizar el episodio e interpretar la experiencia subjetiva del cuidador para obtener una descripción objetiva. Las siguientes preguntas pueden guiar este proceso:

¿Qué hacía el lactante antes, durante y después del episodio? Es probable que un episodio que se ha producido durante una toma o después tenga una explicación distinta de uno que se ha producido durante el sueño o después del llanto. La secuencia de los acontecimientos también puede ofrecer información diagnóstica. Un **espasmo del llanto** comienza con llanto, seguido por un periodo de apnea, cianosis peribucal, cambio del nivel de conciencia y retorno a la situación inicial.

¿Ha cambiado de color el lactante? A menudo es normal que los lactantes tengan un color azulado (**cianosis peribucal o acrocianosis**) alrededor de

los labios o de las manos por inmadurez circulatoria. Cuando los lactantes lloran o se enfadan también es frecuente que se pongan rojos o morados. El objetivo del médico es distinguir un cambio de color menos preocupante de la **cianosis central**, que es la coloración azul de la cara, el tronco, las encías o la lengua, y que puede indicar hipoxemia.

¿Ha tenido el lactante una apnea central u obstructiva, o simplemente atragantamiento o arcadas? Es normal que los lactantes tengan pausas respiratorias de hasta 20 segundos mientras están despiertos y dormidos. Estas pausas pueden reflejar la **respiración periódica del recién nacido**, o el sueño REM normal. Son mucho más preocupantes los períodos en los que no hay movimiento de aire durante más de 20 segundos. La **apnea obstructiva** produce movimiento paradójico del diafragma y de la vía aérea superior. En los lactantes se debe la mayor parte de las ocasiones a infecciones de la vía aérea superior e inferior (p. ej., bronquiolitis) y puede preceder a la detección de los síntomas que se ven habitualmente en las infecciones respiratorias víricas. Los lactantes también tienen frecuentemente arcadas o se atragan brevemente durante las tomas o poco después, o cuando tienen RGE o vómitos. La consiguiente pausa refleja en la respiración para proteger la vía aérea a veces se denomina **laringoespasmo**. La **apnea central** siempre es preocupante y se produce cuando el tronco del encéfalo no controla correctamente los músculos respiratorios. Se puede ver en lesiones encefálicas por **traumatismo no accidental** y en algunos trastornos poco habituales, como el **síndrome de hipoventilación central congénita**.

¿Ha habido un cambio preocupante del tono muscular? Las crisis convulsivas en los lactantes son preocupantes y difíciles de diagnosticar, y raras veces se manifiestan como actividad convulsiva típica. Se pueden manifestar como ausencias epilépticas, periodos de aumento o disminución episódica del tono o **espasmos del lactante**. Es normal que los lactantes tengan movimientos de sacudida rápidos por la inmadurez neurológica y los reflejos del lactante (p. ej., reflejos de Moro, de sobresalto y tónico asimétrico del cuello), y a veces pueden tener manifestaciones similares a las convulsiones. Una de las causas más graves de convulsiones o apnea central, y en la que el tiempo es fundamental, es la lesión cerebral no diagnosticada por un traumatismo no accidental, que puede no producir otros síntomas ni hallazgos en la exploración física en la consulta inicial.

¿Ha habido una alteración del nivel de reactividad? Puede ser difícil evaluar los cambios episódicos del nivel de conciencia y del estado mental en los lactantes por la inmadurez neurológica y la variabilidad en los ciclos sueño-vigilia. Sin embargo, los cambios súbitos en los que el lactante parece perder la conciencia después de un episodio de apnea o de cambio de color pueden ser preocupantes e indicar hipoxemia, hipoglucemias o convulsiones.

¿El episodio se ha resuelto espontáneamente, o ha sido necesaria una intervención? Los lactantes con atragantamiento por RGE, vómitos o dificultades para alimentarse generalmente mejoran espontáneamente o con ayuda para limpiar la vía aérea. Es probable que haya una causa subyacente más grave si ha estado indicada y se ha realizado RCP, aunque puede ser difícil evaluar este aspecto si el episodio no fue visto por personas con formación médica.

Anamnesis adicional

Una anamnesis cuidadosa y detallada puede llevar a una explicación; los elementos fundamentales se resumen en las tablas 403.1 y 403.2. El médico debe preguntar por otros síntomas (p. ej., fiebre, síntomas de una infección de las vías respiratorias superiores [IVRS], escupir). Son importantes los antecedentes de problemas respiratorios, alteraciones prenatales o perinatales, prematuridad y problemas en el crecimiento y el desarrollo. Los lactantes prematuros, particularmente los que siguen teniendo menos de 43 semanas después de corregir por la edad gestacional, tienen mayor riesgo de presentar una causa subyacente, como apnea de la prematuridad. Una anamnesis cuidadosa sobre la alimentación puede detectar disfagia orofaríngea o problemas relacionados con RGE (p. ej., laringoespasmo).

Los antecedentes familiares dirigidos pueden mostrar riesgo de muerte súbita, arritmias cardíacas y enfermedades metabólicas, genéticas y neurológicas.

Los antecedentes sociales, particularmente si los obtiene alguien cualificado para detectar traumatismos no accidentales, pueden mostrar un traumatismo reciente, compromiso previo del bienestar del niño, drogadicción, intoxicación o abuso de medicamentos, y exposiciones ambientales (p. ej., tabaquismo pasivo y moho). Es importante saber quién ha observado el episodio, quién cuida normalmente al lactante y si hay discrepancias en la explicación del episodio.

Valorar la exposición a enfermedades infecciosas. Los lactantes expuestos a familiares vacunados de una forma insuficiente tienen riesgo de tos ferina. Las infecciones por el virus respiratorio sincitial (VRS) y otros virus respiratorios, así como la tos ferina, se pueden manifestar con apnea antes del inicio de los síntomas de la IVRS.

Tabla 403.1 Abordaje de los BRUE basado en los síntomas: posibles trastornos que se podrían confundir con un BRUE

CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS	CAUSAS FRECUENTES Y/O PREOCUPANTES QUE SE DEBEN CONSIDERAR	HALLAZGOS SUGESTIVOS DE LA ANAMNESIS	HALLAZGOS SUGESTIVOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA	PRUEBAS A VALORAR
Gastrointestinales	RGE Invaginación Vólvulo Disfagia orofaríngea	Tos, vómitos, atragantamiento o boqueo relacionado temporalmente con las tomas, o regurgitación del contenido gástrico Dificultades en la alimentación Toma reciente antes del episodio Irritabilidad después de las tomas Leche en la boca/nariz Vómitos biliosos Se lleva las piernas al tórax Heces sanguinolentas/mucosas Letargo después del episodio	Contenido gástrico en la nariz y la boca Atragantamiento, arcadas o desaturación de oxígeno relacionado temporalmente con la toma, o regurgitación del contenido gástrico	Tránsito digestivo superior para detectar alteraciones anatómicas Evaluación clínica de la deglución Ecografía abdominal Sonda de pH
Enfermedades infecciosas	Infecciones del tracto respiratorio superior e inferior (VRS, tos ferina, neumonía) Bacteriemia Meningitis Infección urinaria	Síntomas de IVRS previos Múltiples episodios el día de la presentación Exposición a personas enfermas Orina maloliente	Fiebre/hipotermia Letargo Aspecto de gravedad Coriza Tos Sibilancias Taquipnea	Recogida de muestra NF para VRS, tos ferina Radiografía de tórax HC y hemocultivo Análisis y cultivo del líquido cefalorraquídeo Análisis y cultivo de orina
Trastornos neurológicos	Crisis convulsivas Espasmos del llanto Síndrome de hipoventilación central congénita Trastornos neuromusculares Malformaciones congénitas del encéfalo y el tronco del encéfalo Neoplasia maligna Hemorragia intracranal	Múltiples episodios Pérdida de conciencia Cambio del tono Movimientos musculares anómalos Desviación ocular Desencadenantes previos	Edema de papila Movimientos musculares anómalos Hipertonia o flacidez Reflejos anómalos Microcefalia o macrocefalia Rasgos dismórficos Signos de traumatismo o intoxicación (v. «Maltrato infantil», más adelante)	EEG Pruebas de neuroimagen
Trastornos respiratorios/ ORL	Apnea de la prematuridad Apnea del lactante Respiración periódica Malformaciones de la vía aérea Aspiración Cuerpo extraño Apnea obstructiva del sueño	Prematuridad Cuerpo extraño Aspiración Respiración ruidosa	Sibilancias Estridor Crepitantes Roncus Taquipnea	Radiografía de tórax Radiografía del cuello Laringoscopia Broncoscopia Esofagoscopia Polisomnografía
Maltrato infantil	Traumatismo craneal no accidental Asfixia Intoxicación Síndrome facticio (previamente síndrome de Munchausen) por poderes	Múltiples episodios Vómitos o irritabilidad no explicados BRUE recurrentes Discrepancias en la anamnesis Antecedentes familiares de muerte no explicada, SMSL o BRUE Un solo testigo del episodio Retraso en la solicitud de asistencia	Hematomas (especialmente en un niño que no se mueve) Traumatismo ótico, hemotímpano Abdomen agudo Extremidades dolorosas Hemorragia/traumatismo oral Desgarros del frenillo Irritabilidad no explicada Hemorragias retinianas Depresión del estado mental	Serie ósea Tomografía computarizada/RM craneal Exploración del fondo de ojo con dilatación si las pruebas de imagen craneales sugieren traumatismo Cribado de tóxicos Evaluación por trabajador social
Trastornos cardíacos	Arritmias (síndrome de QT largo, síndrome de Wolff-Parkinson-White) Miocardiopatía Cardiopatía congénita Miocarditis	Dificultades en la alimentación Retraso del crecimiento Diaforesis Prematuridad	Alteraciones de la frecuencia/ritmo cardiaco Soplo Disminución de los pulsos femorales	Presión arterial en las cuatro extremidades Mediciones de la saturación de oxígeno antes y después del conducto arterial ECG Ecocardiograma Electrólitos séricos, calcio, magnesio
Trastornos metabólicos/genéticos	Hipoglucemia Errores innatos del metabolismo Trastornos electrolíticos Síndromes genéticos, incluyendo los que cursan con malformaciones craneofaciales	Episodio inicial grave Múltiples episodios Episodio asociado a un periodo de estrés o ayuno Retraso en el desarrollo Malformaciones asociadas Retraso del crecimiento Enfermedades graves/frecuentes Antecedentes familiares de BRUE, consanguinidad, trastorno convulsivo o SMSL	Rasgos dismórficos Microcefalia Hepatomegalia	Electrólitos séricos; concentraciones de glucosa, calcio y magnesio Lactato Amoniaco Piruvato Nitrogeno orgánico urinario y aminoácidos séricos Cribado neonatal

BRUE, episodio breve resuelto inexplicado; ECG, electrocardiograma; EEG, electroencefalograma; GI, gastointestinal; IVRS, infección de las vías respiratorias superiores; NF, nasofaríngeo; ORL, otorrinolaringología; RGE, reflejo gastroesofágico; SMSL, síndrome de muerte súbita del lactante; VRS, virus respiratorio sincitial.

De Kliegman RK, Lye PS, Bordoni BJ, et al: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier. Table 5.3.

Tabla 403.2 Datos importantes en la historia clínica de un BRUE

ANTES DEL EPISODIO	
Estado del niño	Despierto o dormido
Localización del niño	Decúbito prono o supino, tumbado o erguido, en cuna/asiento de coche, con almohadas, mantas
Actividad	Tomas, llanto, sueño
DURANTE EL EPISODIO	
Esfuerzo respiratorio	Ninguno, superficial, boqueo, aumentado
Color	Duración de las pausas respiratorias Pálido, rojo, cianótico
Tono/movimiento	Periférico, corporal total, peribucal, iluminación de la habitación Rígido, tonicoclonico, disminuido, flácido Focal o difuso
Nivel de conciencia	Posibilidad de suprimir los movimientos
Duración	Alerta, interactivo, somnoliento, arreacticivo Tiempo hasta la respiración normal, el tono normal, la conducta normal
Síntomas asociados	Historia detallada de las acciones del cuidador durante el episodio para ayudar a definir la evolución temporal Vómitos, expectoración, sangre en boca/nariz, giro de ojos
DESPUÉS DEL EPISODIO	
Estado	Retorno a la situación inicial, somnoliento, postictal, llorando Si está alterado después del episodio, tiempo transcurrido hasta el retorno a la situación inicial
INTERVENCIONES	
Qué se ha hecho	Estimulación suave, soplar en la cara, boca a boca, reanimación cardiopulmonar
Quién realizó la intervención	Profesional médico o cuidador
Respuesta a la intervención	Resolución del episodio o autolimitado
Duración de la intervención	Durante cuánto tiempo se realizó la intervención
HISTORIA CLÍNICA	
Historia de la enfermedad actual	Enfermedades previas, fiebre, exantema, irritabilidad, contactos enfermos
Antecedentes médicos	Prematuridad, exposiciones prenatales, edad gestacional, traumatismo del parto Respiración ruidosa desde el nacimiento Cualquier problema médico, enfermedades médicas previas, hospitalizaciones previas Retraso en el desarrollo Medicamentos
História de las tomas	Arcadas, tos con las tomas, escasa ganancia de peso
Antecedentes familiares	Problemas neurológicos Arritmias cardíacas Muerte súbita, muertes infantiles, BRUE Problemas neonatales
Antecedentes sociales	Consanguinidad Situación en el hogar Cuidadores Exposición al humo de tabaco Medicamentos en el hogar

BRUE, episodio breve resuelto inexplicado.

De Kliegman RK, Lye PS, Bordini BJ, et al: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier. Table 5.4.

o desgarro del frenillo. Los signos de un trastorno de la vía aérea, como estridor inspiratorio o espiratorio o estertores, pueden llevar al diagnóstico de infección respiratoria, anillo vascular, hemangioma, laringomalacia, traqueomalacia o dismorfia facial.

Exploraciones

En el pasado era frecuente que los médicos realizaran sistemáticamente pruebas a los lactantes que consultaban por estos episodios realizando un hemograma completo (HC), los correspondientes cultivos y el estudio para detectar RGE. Sin embargo, se sabe que es poco probable que estas pruebas muestren una causa, e incluso es más probable que lleven a un resultado falso positivo. A su vez, los falsos positivos pueden contribuir a omisiones diagnósticas, estudios adicionales innecesarios, perjuicios para los pacientes, mayor preocupación de los padres y aumento de los costes.

En los lactantes de riesgo bajo no se recomienda la realización rutinaria de análisis de laboratorio y pruebas diagnósticas (HC, cultivos bacterianos, gasometría y glucemia, paneles metabólicos, análisis de orina, estudio para detectar RGE, radiografía de tórax, estudios de neuroimagen, electroencefalograma [EEG], estudio del sueño). *Las pocas situaciones en las que se puede considerar este estudio en la población de riesgo bajo incluyen:*

- ◆ Estudio para detectar *tos ferina* en pacientes inmunizados de forma insuficiente o expuestos.
- ◆ El ECG puede mostrar síndrome de QTc largo, particularmente cuando hay antecedentes familiares preocupantes.
- ◆ Las pruebas médicas rápidas pueden ayudar a diagnosticar causas víricas subclínicas, aunque estas pruebas pueden ser positivas por infecciones recientes que pueden no ser la causa del episodio índice.
- ◆ Un breve periodo de pulsioximetría continua y observaciones seriadas para detectar hipoxemia y apnea.
- ◆ En los lactantes de alto riesgo pueden no ser necesarias pruebas de cribado sistemáticas. Se debe realizar un estudio por las preocupaciones generadas por la anamnesis y exploración física, o para caracterizar mejor los BRUE de repetición.
- ◆ La pulsioximetría continua y la monitorización cardiorrespiratoria durante un periodo de observación pueden ayudar a caracterizar los episodios de repetición.
- ◆ La evaluación de la deglución por un experto en alimentación cualificado podría mostrar disfagia orofaríngea en lactantes prematuros o pequeños.
- ◆ El estudio de imagen craneal con TC o RM está indicado cuando se sospecha traumatismo no accidental por la presencia de hematomas en lactantes no ambulatorios, patrones de hematomas preocupantes, antecedentes de muerte no explicada en un hermano, o una descripción inconstante del episodio.
- ◆ La consulta con el neurólogo, el EEG y el estudio de imagen craneal pueden llevar al diagnóstico de epilepsia si existe la sospecha de convulsiones. Sin embargo, es razonable realizar estas consultas y pruebas de forma ambulatoria en los lactantes que tengan buen aspecto.
- ◆ Consulta con el otorrinolaringólogo para detectar trastornos anatómicos de la vía aérea (p. ej., laringomalacia, traqueomalacia y fistula traqueoesofágica).
- ◆ Consulta con neumología o medicina del sueño para detectar trastornos de la respiración (p. ej., apnea central y apnea obstructiva del sueño).

Tratamiento

Aunque hay debate sobre la utilidad del ingreso hospitalario, los lactantes de riesgo bajo tienen una probabilidad mucho menor de beneficiarse del ingreso que los de alto riesgo. En todos los BRUE es infrecuente que un ingreso hospitalario lleve al diagnóstico de un trastorno subyacente grave. Sin embargo, a veces un periodo de observación más prolongado en una consulta o un servicio de urgencias puede ayudar a caracterizar los episodios de repetición, en caso de que reaparezcan, y reduce la incertidumbre de los padres por un episodio recurrente. Otros beneficios adicionales de la hospitalización incluyen las evaluaciones seriadas de la alimentación, la respiración, el sueño y los patrones sociales. *La decisión del ingreso hospitalario debe incorporar las necesidades y preferencias de la familia y del paciente, y la posibilidad de realizar un seguimiento estrecho junto con el médico de atención primaria.* Cuando se sopesan los riesgos y beneficios de esta decisión, es importante reconocer que un ingreso hospitalario puede incrementar innecesariamente el estrés para la familia y el paciente al generar falsas alarmas y complicaciones iatrogénicas. Se debe valorar la educación sobre RCP para todas las familias. No se debe realizar monitorización domiciliaria de las apneas. Un estrecho seguimiento ambulatorio estrecho por un médico de atención primaria es importante para detectar episodios de repetición y dar apoyo a los cuidadores.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 2

Trastornos del aparato respiratorio

Capítulo 404

Trastornos congénitos de la nariz

Joseph Haddad, Jr. y Sonam N. Dodhia

NARIZ DEL RECIÉN NACIDO NORMAL

Al contrario de los niños y los adultos que respiran preferentemente a través de la nariz, salvo que una obstrucción nasal lo impida, la mayor parte de los recién nacidos debe respirar forzosamente por la nariz. La existencia de una obstrucción nasal importante en el momento del nacimiento, como la atresia de coanas, puede representar una amenaza para su vida, salvo que se establezca una vía alternativa a la nasal para respirar. La congestión nasal con obstrucción es frecuente en los primeros años de vida y puede alterar la calidad de la respiración durante el sueño; se puede asociar a vía respiratoria nasal estrecha, infección vírica o bacteriana con congestión, hipertrofia adenoidal o estímulos estrogénicos maternos similares a los de la rinitis gestacional. El tamaño de la vía respiratoria nasal interna se duplica durante los primeros 6 meses de vida, lo que permite que se resuelvan los síntomas en muchos lactantes. Los niños afectados mejoran con medidas de soporte como lavado de las vías nasales con suero salino con una jeringuilla con pera de goma y gotas nasales de suero salino, descongestionantes nasales tópicos o, si está indicado, antibióticos.

FISIOLOGÍA

La nariz es la responsable del calentamiento y la humidificación iniciales del aire inspirado y del olfato. En la cavidad nasal anterior, el flujo de aire turbulento y los gruesos pelos facilitan el atrapamiento de las partículas de gran tamaño; el resto de la vía respiratoria nasal se encarga del filtrado de partículas de hasta solo 6 µm. En la región de los cornetes, el flujo de aire se hace laminar y la corriente de aire se estrecha y se dirige hacia arriba, lo que facilita el depósito de partículas, el calentamiento y la humidificación. El paso por la nariz contribuye al 50% de la resistencia total a la respiración normal. El aleteo nasal, un signo de dificultad respiratoria, reduce la resistencia al flujo inspiratorio a través de la nariz y puede mejorar la ventilación (v. cap. 400).

Aunque la mucosa nasal se encuentra más vascularizada (sobre todo en la región de los cornetes) que las vías respiratorias bajas, el epitelio de superficie es parecido y está constituido por células ciliadas, células caliciformes, glándulas submucosas y una capa cobertura de moco. Las secreciones nasales contienen lisozima e inmunoglobulina (Ig) A (IgA) secretora, ambas con actividad antimicrobiana, e IgG, IgE, albúmina, histamina, bacterias, lactoferrina y desechos celulares, así como glucoproteínas mucosas, que le confieren propiedades viscoelásticas. El moco fluye hacia la nasofaringe, ayudado por las células ciliadas, y a este nivel la vía aérea se ensancha y el epitelio se vuelve escamoso; las secreciones son eliminadas mediante deglución. La capa de moco se recambia cada 10-20 minutos aproximadamente. Se calcula que cada día se producen entre 0,1 y 0,3 mg/kg de moco, la mayor parte por las glándulas submucosas.

TRASTORNOS CONGÉNITOS

Las malformaciones congénitas nasales estructurales son infrecuentes en comparación con los trastornos adquiridos. Los huesos nasales pueden faltar por una deficiencia congénita, de forma que no se desarrolla el puente nasal y se produce *hipoplasia nasal*. Pueden observarse casos de ausencia congénita de la nariz (*arrinia*), de duplicación total o parcial o de aparición de una narina única de posición central; estos cuadros pueden aparecer de forma aislada, pero normalmente suelen formar parte de síndromes malformativos complejos. En muy raras ocasiones se pueden encontrar dientes supernumerarios en la nariz, o crecimiento hacia ella de dientes localizados en el maxilar.

Los huesos nasales pueden presentar malformaciones suficientemente importantes como para estenosar gravemente la vía respiratoria a este nivel. Con frecuencia esta estenosis se asocia a un paladar duro alto y estrecho. Los niños con este trastorno pueden presentar una obstrucción significativa al flujo aéreo durante las infecciones de las vías respiratorias superiores y son más susceptibles a la aparición de hipoventilación crónica o de repetición (v. cap. 31). En raros casos, las alas nasales son demasiado delgadas y su soporte resulta insuficiente, lo que provoca obstrucción inspiratoria; también se puede producir obstrucción congénita del conducto nasolagrimal con extensión quística hacia la nasofaringe y aparición de dificultad respiratoria.

ATRESIA DE COANAS

Es la malformación congénita nasal más frecuente, y tiene una incidencia aproximada de 1 de cada 7.000 recién nacidos vivos. Hay un tabique óseo (90%) o membranoso (10%) unilateral o bilateral entre la nariz y la faringe; la mayor parte de los casos son una combinación de atresia ósea y membranosa. Se desconoce la patogenia, aunque las teorías incluyen persistencia de las membranas bucofaríngeas o ausencia de rotura de la membrana buconasal. El defecto unilateral es más frecuente, y el cociente mujer:varón es de aproximadamente 2:1. El 50-70% de los lactantes afectados tiene otras malformaciones congénitas (síndrome CHARGE [v. más adelante], Treacher-Collins, síndrome de Kallmann, asociación VATER [malformaciones vertebrales, ano imperforado, fistula traqueoesofágica, malformaciones renales], síndrome de Pfeiffer), sobre todo en los casos bilaterales.

El síndrome CHARGE (coloboma; cardiopatía [heart disease]; atresia o estenosis de coanas; retraso del crecimiento y del desarrollo y/o malformaciones del sistema nervioso central [SNC]; alteraciones genitales y/o hipogonadismo, y malformaciones del oído [ear] [oído externo, medio o interno] y/o sordera) es una de las malformaciones que se asocian con más frecuencia a atresia de coanas; aproximadamente el 10-20% de los pacientes con atresia de coanas lo tiene. La afectación del SNC (~90%) incluye reducción de la función de los pares craneales I, V, VII, VIII, IX y X, así como defectos visuales y auditivos. La mayoría (~90%) de los pacientes con síndrome CHARGE tiene mutaciones autosómicas dominantes de nueva aparición en el gen CDH7, que está implicado en la organización de la cromatina. Pueden detectarse inmunodeficiencias que se superponen con las del síndrome de delección de 22q11.2.

Manifestaciones clínicas

Los recién nacidos tienen una capacidad variable de respirar por la boca, por lo que la obstrucción nasal no produce los mismos síntomas en todos los lactantes. Cuando la obstrucción es unilateral, el lactante puede estar asintomático durante un período prolongado, con frecuencia hasta que sufre la primera infección respiratoria, momento en el cual las secreciones nasales unilaterales o la obstrucción nasal persistente pueden sugerir el diagnóstico. Los lactantes con atresia de coanas bilateral que tienen dificultad para respirar por la boca hacen esfuerzos energéticos para inspirar, con frecuencia aspiran los labios y presentan cianosis. Entonces el niño con dificultad respiratoria llora, lo que alivia la cianosis y le calma, y se normaliza el color de la piel, aunque este ciclo se repetirá cuando cierre la boca. Los lactantes capaces de respirar por la boca tienen dificultad respiratoria al mamar y deglutir, y presentan cianosis cuando intentan alimentarse.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece por la imposibilidad de introducir una sonda firme a través de ambas narinas hasta 3-4 cm dentro de la nasofaringe. La placa atrésica se puede visualizar directamente en una rinoscopia con fibra óptica. La anatomía se valora mejor con una tomografía computarizada (TC) de alta resolución (fig. 404.1).

Tratamiento

El tratamiento inicial consiste en la colocación temprana de una vía respiratoria oral, de modo que se mantiene la boca abierta, o la intubación. Se puede emplear una vía respiratoria oral estándar (como la empleada en anestesia) o una tetina de alimentación, en la punta de la cual se pueden hacer agujeros grandes para que entre el aire. Tras establecer una vía oral, el lactante puede recibir alimentación mediante sonda hasta que pueda comer y respirar sin la vía respiratoria asistida. En los casos bilaterales está indicada la intubación o, con menor frecuencia, la traqueotomía. Si el niño no padece ningún otro trastorno médico grave se debe plantear la cirugía en el período neonatal; el tratamiento de elección es la reparación transnasal mediante la introducción de endoscopios de aumento pequeños e instrumentos y taladros quirúrgicos de menor calibre. Tras la reparación se suelen dejar colocadas endoprótesis durante algunas semanas para evitar el cierre o estenosis, aunque un extenso

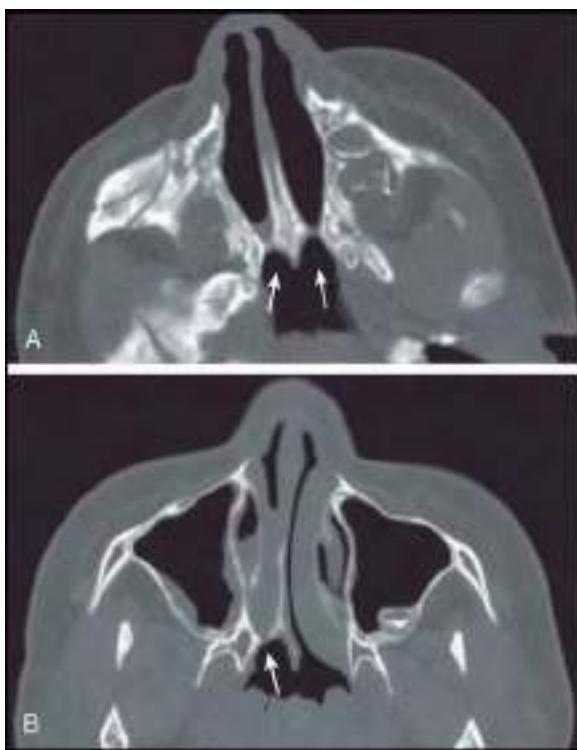


Fig. 404.1 Atresia de coanas. **A**, La TC axial de un recién nacido de 1 día de edad con dificultad respiratoria grave muestra atresia ósea bilaterales, con retención de líquido en la cavidad nasal derecha, arqueamiento medial de la pared nasal lateral y engrosamiento del vómer (flechas). **B**, La TC axial de un niño de 12 años de edad con obstrucción nasal crónica y rinorrea purulenta muestra atresia ósea unilateral (derecha), con líquido en la cavidad nasal (flecha). (De Coley BD (ed): Caffey's pediatric diagnostic imaging, ed 12, vol 1, Philadelphia, 2013, Saunders, Fig. 8.13.)

metaanálisis demostró que la colocación de endoprótesis no aporta ninguna ventaja. Otra opción es la reparación transpalatina, que se realiza cuando no se puede introducir un endoscopio transnasal a través de la nariz por el grosor de la atresia ósea o la estenosis. La traqueotomía se debe plantear en los casos de atresia bilateral en los que el niño tiene algún otro trastorno potencialmente mortal y cuando no sea adecuada o posible una reparación quirúrgica precoz de la atresia de coanas. La corrección quirúrgica de una atresia unilateral se puede retrasar varios años. En los casos tanto unilaterales como bilaterales son frecuentes las reestenosis que necesitan dilatación o reintervención. Se ha utilizado la mitomicina C para prevenir la aparición de tejido de granulación y la reestenosis, aunque su eficacia es cuestionable.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL TABIQUE NASAL

La **perforación del tabique** la mayor parte de las veces se adquiere tras el parto por alguna infección, como sífilis o tuberculosis, o por un traumatismo; raras veces es congénita. Las cánulas de presión positiva continua en la vía respiratoria son una causa de perforación iatrogénica. El traumatismo del parto es la causa más frecuente de desviación septal observada en el momento del nacimiento. Cuando se diagnostica de forma precoz se puede corregir mediante un realineamiento inmediato con sondas romas, aplicadores de algodón y anestesia tópica. La corrección quirúrgica formal, cuando es necesaria, se suele retrasar para evitar las alteraciones del crecimiento del macizo mediofacial.

Las **desviaciones septales leves** son frecuentes y, en general, asintomáticas; la formación anómala del tabique es infrecuente salvo que existan otras malformaciones asociadas, como paladar hendido o labio leporino.

También se ha descrito la ausencia congénita aislada de un tabique nasal membranoso.

ESTENOSIS DE LA ABERTURA PIRIFORME

Los lactantes con esta malformación ósea de la abertura nasal anterior presentan en el momento del nacimiento o poco después obstrucción nasal grave, que produce respiración ruidosa y dificultad respiratoria, que empeoran

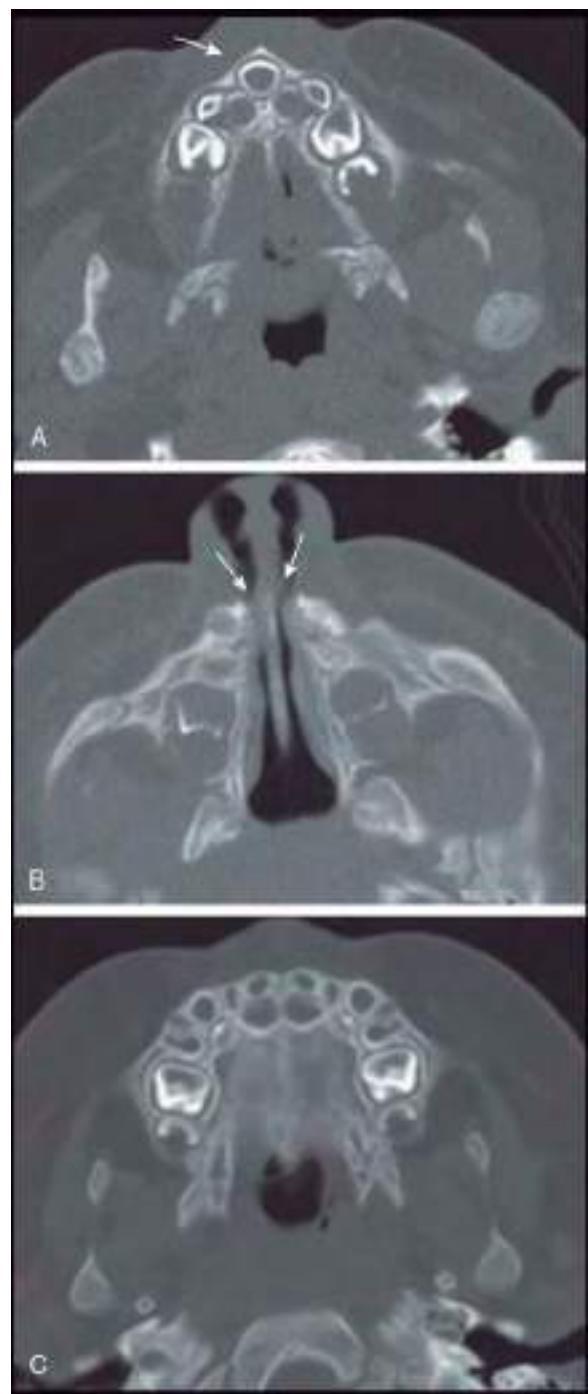


Fig. 404.2 Estenosis congénita de la abertura piriforme nasal en un lactante de 1,5 meses de edad con episodios de dificultad respiratoria durante la lactancia materna. **A**, La TC axial muestra un paladar duro triangular y un megainciso maxilar central solitario (flecha). **B**, La TC axial muestra estrechamiento de las vías respiratorias nasales inferiores (flechas). **C**, Maxilar de un lactante normal para comparación. (De Coley BD (ed): Caffey's pediatric diagnostic imaging, ed 12, vol 1, Philadelphia, 2013, Saunders, Fig. 8.14.)

con la alimentación y mejoran con el llanto. Puede aparecer de forma aislada o asociada a otras malformaciones como holoprosencefalía, hipopituitarismo y malformaciones cardíacas y urogenitales. El diagnóstico se hace cuando en la TC de la nariz (fig. 404.2) se ve una anchura de la abertura piriforme menor de ~11 mm. Habitualmente se prueba el tratamiento médico (descongestionantes nasales, humidificación, inserción de una vía respiratoria nasofaríngea, tratamiento del reflujo) durante unas 2 semanas; si el niño sigue teniendo dificultades para alimentarse y respirar, puede ser necesaria la reparación por una vía de abordaje sublabial anterior. Se utiliza un taladro para agrandar las aberturas óseas anteriores estenóticas.



Fig. 404.3 TC frontal de un dermoide nasal con extensión intracranal (flecha). (De Manning SC, Bloom DC, Perkins JA, et al: Diagnostic and surgical challenges in the pediatric skull base. Otolaryngol Clin North Am 38:773-794, 2005. Fig. 2.)

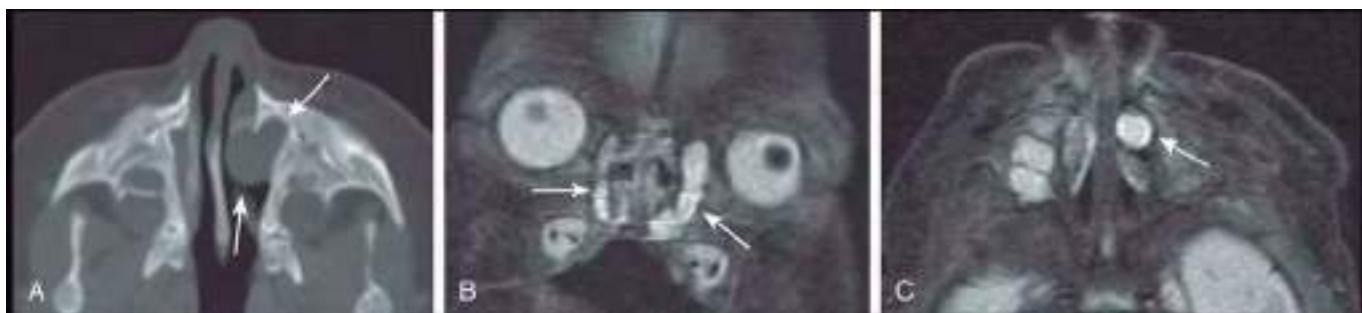


Fig. 404.4 Mucoceles congénitos del conducto nasolagrimal en un recién nacido de 1 día de edad. **A**, La TC axial muestra una masa redonda de partes blandas nasal izquierda con dilatación del conducto y el canal nasolagrimal ipsolaterales (flechas). **B** y **C**, Las RM frontal y axial con recuperación de la inversión con eco de espín rápido muestran dilatación quística bilateral de los sacos y los conductos nasolagrimales (flechas). (De Coley BD (ed.): Caffey's pediatric diagnostic imaging, ed 12, vol 1, Philadelphia, 2013, Saunders, Fig. 8.15, p. 78.)

MASAS CONGÉNITAS DE LA LÍNEA MEDIA NASAL

Los *dermoides*, *gliomas* y *encefalocelos* (en orden decreciente de frecuencia) aparecen dentro o fuera de la nariz, y en ocasiones presentan conexiones intracraneales o pueden extenderse hacia el interior del cráneo, con una comunicación con el espacio subaracnoidal. La teoría sobre el desarrollo embrionario de las masas nasales congénitas de la línea media nasal es la retracción defectuosa del divertículo dural. Los dermoides y epidermoides son los tipos más frecuentes de masas congénitas de la línea media nasal, y se ha descrito que representan hasta el 61% de las lesiones. Los dermoides nasales son firmes, no compresibles e indoloros, y tienen con frecuencia una fosita o una excavación en el dorso de la nariz (en ocasiones con pelo). Pueden predisponer a la aparición de infecciones intracraneales si hay una fistula o un seno intracraneal, aunque es más frecuente la infección de repetición del propio dermoide; debido al riesgo de infección grave, en los dermoides nasales siempre está indicada la extirpación quirúrgica. Los gliomas, o tejido encefálico heterotópico, son masas firmes, mientras que los encefaloceles presentan una consistencia blanda y aumentan de tamaño cuando el niño llora o realiza una maniobra de Valsalva. El diagnóstico se basa en la exploración física y las pruebas radiológicas. Con la TC se observan mejor los detalles óseos, pero la resonancia magnética (RM) es útil también debido a su mayor capacidad de determinar la extensión intracraneal (fig. 404.3). Suelen ser necesaria la resección quirúrgica de estas masas, y la extensión y la vía de abordaje de la cirugía dependen del tipo y el tamaño de la masa.

Otras masas nasales son *hemangiomas*, *obstrucción congénita del conducto nasolagrimal* (que puede manifestarse con una masa endonasal) (fig. 404.4), pólipos nasales y algunos tumores, como el rabdomiosarcoma (v. cap. 527). Los pólipos nasales no suelen estar presentes en el momento del nacimiento, mientras que las demás lesiones aparecen ya desde el nacimiento o en los primeros días de vida (v. cap. 406).

Un desarrollo escaso de los senos paranasales y una vía respiratoria nasal estrecha se asocian a infecciones crónicas o de repetición en el síndrome de Down (v. cap. 98.2).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

En los niños con trastornos nasales congénitos se realiza un tratamiento paliativo de la vía respiratoria hasta que se establece el diagnóstico. Este se realiza con una combinación de endoscopia de fibra óptica y técnicas de imagen, principalmente TC. En caso de malformaciones congénitas susceptibles de corrección con cirugía, como la atresia de coanas, la operación se realiza una vez que se considera que el niño está sano y sin problemas potencialmente mortales, como una cardiopatía congénita.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 405

Trastornos adquiridos de la nariz

Joseph Haddad, Jr. y Sonam N. Dodhia

Tumores, perforaciones septales y otras alteraciones adquiridas de la nariz y los senos paranasales se pueden manifestar con epistaxis. Un traumatismo de la parte media de la cara con fractura nasal o facial puede acompañarse también de epistaxis. El traumatismo nasal puede causar un *hematoma septal*; si se retrasa el tratamiento se puede producir necrosis del cartílago septal y la consiguiente *deformidad en silla de montar*. Otras alteraciones que pueden causar un cambio de la forma de la nariz y los huesos paranasales, con obstrucción pero con pocos síntomas de otro tipo,

son las *lesiones fibroóseas* (fibroma osificante, displasia fibrosa, fibroma cementante) y los *mucoceles de los senos paranasales*. Estas entidades pueden sospecharse en la exploración física y se confirman mediante TC y biopsia. Aunque se considera que son lesiones benignas, todas pueden producir grandes modificaciones de la anatomía de las estructuras óseas circundantes y con frecuencia requieren una intervención quirúrgica para su tratamiento.

405.1 Cuerpos extraños en la nariz

Joseph Haddad, Jr. y Sonam N. Dodhia

ETIOLOGÍA

Niños pequeños y niños con retraso del desarrollo se introducen con frecuencia cuerpos extraños (alimento, canicas, pinturas, pequeños juguetes, gomas de borrar, bolitas de papel, botones, pilas, judías, piedras, trozos de esponja y otros objetos pequeños) en la nariz; esto constituye hasta el 1% de las visitas a un servicio de urgencias pediátrico. Los cuerpos extraños pueden pasar desapercibidos durante períodos prolongados porque inicialmente producen pocos síntomas y son difíciles de ver. Los primeros síntomas son obstrucción unilateral, estornudos, molestias en general leves y raras veces dolor. Los síntomas clínicos iniciales son antecedentes de inserción de cuerpos extraños (86%), rinorrea mucopurulenta (24%), mal olor nasal (9%), epistaxis (6%), obstrucción nasal (3%) y respiración a través de la boca (2%). La irrigación causa tumefacción de la mucosa porque algunos cuerpos extraños son higroscópicos y aumentan de tamaño cuando absorben agua; los signos de obstrucción local y las molestias pueden agravarse con el tiempo. El paciente también puede presentar un olor corporal generalizado, que se denomina *bromhidrosis*.

DIAGNÓSTICO

La rinorrea y la obstrucción nasal unilaterales deben sugerir la presencia de un cuerpo extraño, que con frecuencia se puede ver en la exploración con un espéculo nasal o con un otoscopio ancho introducido en la nariz. Puede que se tengan que extraer las secreciones purulentas para poder ver realmente el cuerpo extraño; se necesita luz de cabeza directa, un aspirador y descongestionantes tópicos. El objeto se suele situar en la parte anterior, pero los intentos poco hábiles de extracción pueden empujarlo hacia una zona más profunda. Un cuerpo extraño que lleva mucho tiempo puede quedar incluido en tejido de granulación o mucosa y aparecer como una masa nasal. Una radiografía lateral de cráneo facilita el diagnóstico si el cuerpo extraño es metálico o radiopaco, o si se sospecha la presencia de un cuerpo extraño pero la exploración física con endoscopia de los senos o rinoscopía anterior es negativa.

TRATAMIENTO

Se realiza una exploración inicial de la nariz para determinar si existe un cuerpo extraño y si se debe extraer urgentemente. Despues se planifica la extracción del cuerpo extraño en la consulta o en el quirófano. La extracción precoz minimiza el peligro de aspiración y de necrosis del tejido local, y esta maniobra habitualmente se puede realizar con ayuda de anestesia tópica, con pinzas o aspiración nasal. Otras técnicas no invasivas de uso habitual son simplemente soplar y la técnica del «beso de la madre».

El método del «beso de la madre» ha sido útil en situaciones agudas, en las que una persona ocluye la narina no afectada y entonces, sellando por completo la boca del niño, intenta desalojar el cuerpo extraño soplando por la boca. En un método similar se utiliza una bolsa de Ambu sobre la boca, con la narina no afectada ocluida. Otras opciones no invasivas incluyen soplar aire en una pajita en la boca de un niño y aplicar oxígeno a un flujo elevado (10-15 l/min) en la narina no afectada. Otra opción es la inserción de un extractor de Katz (fabricado específicamente para la extracción de cuerpos extraños de la nariz y el oído) por encima del objeto y distal al mismo, con inflado del catéter y retirada con tracción suave. Si se observa mucha tumefacción, hemorragia o crecimiento excesivo de tejido puede ser necesaria la anestesia general para eliminar el objeto. La infección suele desaparecer con rapidez una vez extraído el objeto, y en general no es necesario ningún tratamiento adicional. Se pueden utilizar imanes para extraer cuerpos extraños metálicos; se puede utilizar lidocaína al 2% para matar los insectos vivos antes de su extracción, y se debe evitar la irrigación cuando haya sustancias vegetales o esponjas debido al riesgo de que el cuerpo extraño se hinche. La edad (>5 años) y la presencia de un cuerpo extraño disciforme predicen la necesidad de extraer el cuerpo extraño en el quirófano.

COMPLICACIONES

Las complicaciones graves incluyen desplazamiento posterior y aspiración, traumatismo producido por propio objeto o por los intentos de extracción, infección, y estenosis de las coanas. La infección es frecuente y causa rinorrea purulenta, maloliente o sanguinolenta. La lesión hística local secundaria a la presencia de un cuerpo extraño durante mucho tiempo y la lesión por álcalis por la aspiración de una pila de botón pueden producir pérdida local de tejido y destrucción del cartílago. Posteriormente se puede formar una sinequa o una cicatriz en banda, lo cual produce obstrucción nasal. La pérdida de mucosa y cartílago septal puede causar una perforación septal o nariz en silla de montar. Las pilas de botón son especialmente peligrosas cuando se introducen en la nariz; liberan sustancias alcalinas que producen dolor y destrucción hística local en cuestión de horas. Los imanes también pueden asociarse a riesgo de perforación y necrosis del tabique.

El téton es una complicación poco frecuente de los cuerpos extraños nasales de larga evolución en niños no vacunados (v. cap. 238). El síndrome de shock tóxico también es infrecuente, y la mayoría de las veces se debe al taponamiento con gasas dentro de la nariz (v. cap. 208.2); se deben administrar antibióticos orales cuando se haga un taponamiento.

PREVENCIÓN

Los objetos tentadores, como los abalorios redondos y brillantes, deberían ponerse al alcance del niño solo bajo supervisión de un adulto. Las pilas de botón deberían guardarse fuera del alcance de los niños pequeños.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

405.2 Epistaxis

Joseph Haddad, Jr. y Sonam N. Dodhia

Aunque son infrecuentes durante la lactancia, las hemorragias nasales son frecuentes en niños entre los 3 y los 8 años de edad, y su incidencia disminuye tras la pubertad. También son más frecuentes durante los meses de invierno. El diagnóstico y el tratamiento dependerán de la localización y la causa de la epistaxis.

ANATOMÍA

El origen más frecuente del sangrado es el plexo de Kiesselbach, una región del tabique anterior en la que convergen ramas de la carótida interna (arterias etmoidales anterior y posterior) y de la carótida externa (arteria esfenopalatina y ramas terminales de la arteria maxilar interna). La fina mucosa de esta zona y su localización anterior la exponen al aire seco y a los traumatismos.

ETIOLOGÍA

La epistaxis puede ser primaria (idiopática; la mayoría de los casos) o secundaria de acuerdo con su causa, y esto tiene implicaciones para el diagnóstico y el tratamiento. Las causas más frecuentes de epistaxis secundaria originada en la parte anterior del tabique suelen ser traumatismos causados por los propios dedos, cuerpos extraños, aire seco e inflamación, como la que se debe a infecciones de las vías respiratorias superiores, sinusitis y rinitis alérgica (tabla 405.1). Con frecuencia hay un antecedente familiar de epistaxis infantil. En niños se utilizan a menudo inhaladores de corticoides nasales, cuyo uso crónico se puede asociar a hemorragia de la mucosa nasal. Los lactantes pequeños con reflujo gastroesofágico importante hacia la nariz raras veces presentan epistaxis secundaria a la inflamación de la mucosa. La susceptibilidad aumenta por las infecciones respiratorias y en invierno, cuando el aire seco irrita la mucosa nasal y produce fisuras y costras. Se puede producir una hemorragia grave en los niños con malformaciones vasculares congénitas, como *telangiectasia hemorrágica hereditaria* (v. cap. 459.3), varicosidades, hemangiomas y, en niños con trombopenia, deficiencia de factores de la coagulación (especialmente enfermedad de von Willebrand, v. cap. 504), hipertensión, insuficiencia renal o congestión venosa. La epistaxis recurrente a pesar de la cauterización se asocia a trastornos leves de la coagulación. Puede haber antecedentes familiares de hemorragia anormal (epistaxis o de otras localizaciones); está indicado el estudio específico para detectar enfermedad de von Willebrand, porque el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial pueden ser normales, a pesar de tener un trastorno hemorrágico. Los pólipos nasales y otras masas intranasales pueden causar epistaxis. Las hemorragias nasales unilaterales, recidivantes y con frecuencia graves pueden ser el signo inicial de los *angiofibromas nasales juveniles*, que afectan a varones adolescentes.

Tabla 405.1 Posibles causas de epistaxis

Epistaxis digitorum (introducción del dedo en la nariz)
Rinitis (alérgica o vírica)
Sinusitis crónica
Cuerpos extraños
Neoplasias o pólipos intranasales
Irritantes (p. ej., humo de tabaco)
Desviación septal
Perforación septal
Traumatismo, incluyendo maltrato infantil
Malformación vascular o telangiectasia (telangiectasia hemorrágica hereditaria)
Hemofilia
Enfermedad de von Willebrand
Disfunción plaquetaria
Trombocitopenia
Hipertensión
Leucemia
Hepatopatía (p. ej., cirrosis)
Fármacos (p. ej., ácido acetilsalicílico, anticoagulantes, antiinflamatorios no esteroideos, corticoesteroides tópicos)
Abuso de cocaína

De Kucik CJ, Clenney T: Management of epistaxis, *Am Fam Physician* 71(2): 305-311, 2005.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La epistaxis se suele producir sin previo aviso y la sangre fluye lentamente, pero sin obstáculos, por una narina y, en ocasiones, por las dos. En los niños con lesiones nasales se puede producir una hemorragia tras un ejercicio físico. Cuando la hemorragia se produce de noche, el niño puede tragarse la sangre y solo se percibirá si el niño vomita o tiene una deposición con sangre. La epistaxis posterior puede manifestarse como una hemorragia nasal anterior, pero si la hemorragia es abundante, el vómito con sangre puede constituir el primer síntoma.

TRATAMIENTO

La mayor parte de las epistaxis se interrumpen de forma espontánea en pocos minutos. Se debe ejercer compresión sobre las narinas y conseguir que el niño permanezca lo más quieto posible, en posición erecta y con la cabeza inclinada hacia adelante para que la sangre no pase hacia la garganta. También puede ser útil aplicar compresas frías sobre la nariz. Si estas medidas no consiguen interrumpir la hemorragia se puede aplicar una solución tópica de oximetazolina o fenilefrina (al 0,25-1%). Si persiste la hemorragia puede ser necesario introducir gasas en la parte anterior de la nariz; cuando la hemorragia es posterior habrá que hacer un taponamiento tanto anterior como posterior. Una vez controlada la hemorragia, si se ha identificado el punto sangrante, su cauterización con nitrato de plata puede prevenir problemas posteriores. Como el cartílago del tabique se nutre a través del mucopericondrio que lo reviste, solo se deberá cauterizar un lado del tabique cada vez para evitar el riesgo de perforación septal. En invierno, y en ambientes secos, el uso de un humidificador, las gotas nasales de suero salino y la aplicación en el tabique de vaselina pueden ayudar a prevenir la hemorragia. Las pomadas previenen la infección, aumentan la humedad, reducen la hemorragia y se utilizan habitualmente en la práctica clínica. Se han utilizado cremas con antisépticos (p. ej., mupiroicina) en las epistaxis porque se ha visto que muchos pacientes con epistaxis idiopática tienen colonización bacteriana de la nariz, con la consiguiente inflamación, formación de neovasos e irritación, todo lo cual probablemente cause una epistaxis. Sin embargo, los estudios que muestran la eficacia de los antisépticos en la epistaxis son equívocos. Se debe plantear la realización de técnicas de ligadura quirúrgica o embolización en los pacientes con epistaxis grave a pesar de las medidas médicas conservadoras. En los niños con epistaxis graves o recurrentes se pueden necesitar transfusiones, y está indicada la valoración por parte de un otorrinolaringólogo, igual que en el caso de hemorragias bilaterales o que no se originan en el plexo de Kiesselbach. En los niños con epistaxis recurrente, la electrocauterización bipolar puede ofrecer mejores resultados a corto plazo que la cauterización química con nitrato de plata, aunque los resultados fueron equívocos después de 2 años. El abordaje de la epistaxis secundaria supone la identificación de la causa y la aplicación de un tratamiento nasal adecuado y un tratamiento médico sistémico correcto. En los casos de epistaxis graves de repetición puede ser necesaria una valoración hematológica (para des-

cartar coagulopatía o anemia) y también una endoscopia nasal y pruebas radiológicas para llegar a un diagnóstico definitivo. En los pacientes con un trastorno hematológico de base se deben reponer los factores de la coagulación deficitarios (v. cap. 503). La epistaxis unilateral profusa asociada a una masa nasal en un adolescente varón próximo a la pubertad puede ser indicativa de un **angiofibroma nasofaringeo juvenil**. Este infrecuente tumor se ha descrito también en un niño de 2 años y en personas de 30-40 años, aunque la máxima incidencia se produce en varones adolescentes y preadolescentes. La TC con contraste y la RM forman parte de la valoración inicial, aunque en ocasiones también se necesitarán una arteriografía, embolización o cirugía extensa.

Asimismo, puede ser necesaria la cirugía en las hemorragias originadas en la arteria maxilar interna y en otros vasos que sangran hacia la cavidad nasal posterior.

PREVENCIÓN

Evitar la costumbre de introducir el dedo en la nariz y prestar atención a una humidificación adecuada del dormitorio durante los meses secos del invierno contribuye a evitar muchas epistaxis. Una atención precoz a las infecciones y alergias nasales es beneficiosa para la higiene nasal. El abandono precoz de los inhaladores de corticoides nasales previene la epistaxis en curso.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 406

Pólipos nasales

Joseph Haddad, Jr. y Sonam N. Dodhia

ETIOLOGÍA

Los pólipos nasales son tumores pedunculados benignos formados por mucosa nasal edematosas y, en general, con fenómenos inflamatorios crónicos. Se originan habitualmente en el seno etmoidal y se localizan en el meato medio. En ocasiones aparecen dentro del antrum maxilar y pueden llegar hasta la nasofaringe (pólipo antrocoanal).

Se estima que entre el 1 y el 4% de la población presentará pólipos nasales en algún momento; la incidencia de pólipos nasales aumenta con la edad. Los pólipos antrocoanales representan solo el 4-6% de todos los pólipos nasales en la población general, aunque suponen aproximadamente un tercio de los pólipos en la población infantil. Los pólipos grandes o múltiples pueden provocar obstrucción completa de la nariz. Los pólipos que se originan en el seno etmoidal suelen ser pequeños y múltiples, mientras que los pólipos antrocoanales suelen ser únicos y de gran tamaño.

La fibrosis quística (FQ; v. cap. 432) es la causa más frecuente de pólipos nasales en la infancia y hasta el 50% de los pacientes con FQ tienen poliposis nasal obstructiva, que es infrecuente en niños sin FQ. Por lo tanto, se debe sospechar FQ en cualquier niño menor de 12 años con pólipos nasales, aunque no presente los síntomas respiratorios o digestivos típicos. La poliposis nasal se asocia también a sinusitis crónica (v. cap. 408) y rinitis alérgica. En estudios poblacionales extensos se ha visto un elevado riesgo familiar de tener rinosinusitis crónica con poliposis. Además, en un elevado número de estudios se ha visto que las concentraciones bajas de vitamina D se correlacionan con rinosinusitis crónica polipoidea, probablemente en relación con la función que desempeña la vitamina D como inmunomodulador en el epitelio respiratorio. En la *tríada de Samter*, los pólipos nasales se asocian a sensibilidad al ácido acetilsalicílico y asma; esta enfermedad es infrecuente en niños.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se produce una importante obstrucción nasal, que causa de forma secundaria habla hiponasal y respiración oral. También se puede producir una importante rinorrea mucoide o mucopurulenta unilateral. La exploración de las vías respiratorias nasales muestra masas brillantes grisáceas, similares a uvas, comprimidas entre los cornetes y el tabique nasal.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe realizar una exploración externa de la nariz y una rinoscopia. Los pólipos etmoidales se distinguen con facilidad del tejido vascularizado del cornete, que es rojo o rosado; los pólipos antrocoanales pueden tener un aspecto más carnoso (fig. 406.1). Los pólipos antrocoanales pueden prolapso hacia la nasofaringe; la nasofaringoscopia flexible puede facilitar este diagnóstico. La presencia prolongada de pólipos etmoidales en niños puede ensanchar el puente de la nariz y erosionar las estructuras óseas adyacentes. Los tumores de la nariz producen más destrucción local y distorsión de la anatomía. La TC de la porción mediofacial es fundamental para realizar el diagnóstico y planificar el tratamiento quirúrgico (fig. 406.2).

TRATAMIENTO

Los descongestionantes locales y sistémicos no suelen resultar eficaces para reducir el tamaño de los pólipos, aunque pueden aliviar los síntomas secundarios al edema de la mucosa. Los inhaladores intranasales de corticoides, y en ocasiones los esteroides sistémicos, pueden reducir algo el tamaño de los pólipos y aliviar los síntomas, y han sido útiles en niños con FQ y en adultos con pólipos nasales. El tratamiento tópico con esteroides nasales, como fluticasona, mometasona y budesónida, mejora los síntomas nasales, aunque se encontró que no tenía ningún efecto en los pacientes con FQ. La doxiciclina (100 mg al día) tiene un efecto significativo sobre el tamaño de los pólipos nasales, los síntomas nasales y los marcadores mucosos y sistémicos de inflamación. Los pólipos se deben resecar quirúrgicamente cuando obstruyan por completo la nariz, la deformen o causen una rinorrea.



Fig. 406.1 Imagen endoscópica de un pólipo antrocoanal (flecha). (De Basak S, Karaman CZ, Akdilli A, et al: *Surgical approaches to antrochoanal polyps in children*, Int J Pediatr Otorhinolaryngol 46:197-205, 1998.)

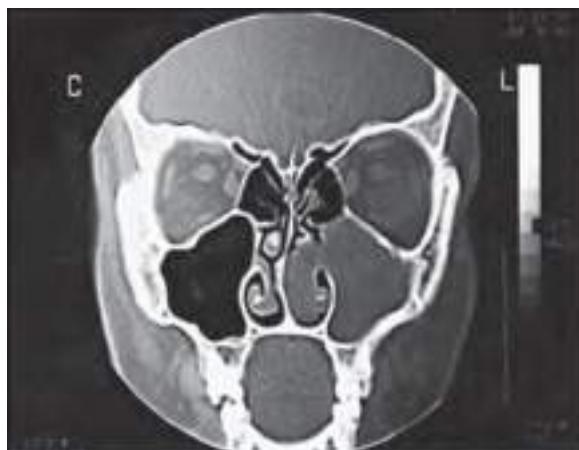


Fig. 406.2 Imagen de TC típica de un pólipo antrocoanal aislado en el lado izquierdo. (De Basak S, Karaman CZ, Akdilli A, et al: *Surgical approaches to antrochoanal polyps in children*, Int J Pediatr Otorhinolaryngol 46:197-205, 1998.)

incontrolable. Si no se puede eliminar el mecanismo patogénico de base (como FQ), los pólipos pueden reaparecer al cabo de poco tiempo. La cirugía sinusal endoscópica funcional consigue una resección más completa de los pólipos y sirve para tratar las enfermedades nasales asociadas; en algunos casos se reduce así la necesidad de practicar operaciones frecuentes. También se deben administrar inhaladores nasales de corticoides de forma preventiva cuando se haya producido la cicatrización después de la cirugía.

Los pólipos antrocoanales no responden a las medidas médicas y se deben extraer con cirugía, habitualmente mediante cirugía endoscópica del seno, o de forma alternativa con una intervención de Caldwell minimamente invasiva. Como estos pólipos no se asocian a ninguna otra enfermedad de base, el riesgo de reaparición es mucho menor que en otros tipos de pólipos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 407

Resfriado común

Santiago M.C. Lopez y John V. Williams

El resfriado común es una infección vírica aguda del tracto respiratorio superior que cursa con rinorrea y obstrucción nasal como síntomas principales. No se producen síntomas ni signos sistémicos como cefalea, mialgias y fiebre, o son leves. El resfriado común con frecuencia se denomina *rinitis infecciosa*, pero como también puede producir afectación autolimitada de la mucosa de los senos sería más correcto hablar de *rinosinusitis*.

ETIOLOGÍA

Los patógenos que con mayor frecuencia son responsables del resfriado común son más de 200 tipos de rínovirus humanos (RVH; v. cap. 290), aunque este síndrome se puede deber a muchas familias de virus distintas (tabla 407.1). Los RVH se asocian a más del 50% de los resfriados en adultos y niños. En niños pequeños, otras causas víricas del resfriado común incluyen virus respiratorio sincítial (VRS; v. cap. 287), metaneumovirus (MNV) humano (v. cap. 288), virus paragripales (VPG; v. cap. 286) y adenovirus (v. cap. 289). Los síntomas del resfriado común también pueden estar producidos por virus gripales, enterovirus distintos al virus de la poliomielitis, y coronavirus humanos. Muchos virus que producen rinitis también están asociados con otros síntomas y signos como tos, sibilancias y fiebre.

EPIDEMIOLOGÍA

Los resfriados se producen en cualquier momento del año, pero la incidencia es mayor desde principios del otoño hasta finales de la primavera, lo que refleja la prevalencia estacional de los patógenos víricos asociados a los síntomas del resfriado. En el hemisferio septentrional, la máxima incidencia de la infección por RVH se produce a principios del otoño (agosto-octubre) y a finales de la primavera (abril-mayo). La incidencia estacional de los VPG habitualmente alcanza su máximo a finales del otoño y finales de la primavera, y es máxima entre diciembre y abril para el VRS y los virus gripales, los MNV humanos y los coronavirus. Los adenovirus se detectan con una prevalencia baja durante toda la estación fría, y los enterovirus también se pueden detectar durante los meses de verano o a lo largo de todo el año.

Los niños pequeños presentan un promedio de 6-8 resfriados cada año, pero el 10-15% tiene al menos 12 infecciones al año. La incidencia de esta enfermedad disminuye al aumentar la edad, de modo que los adultos solo sufren 2-3 resfriados por año. La incidencia de la infección depende principalmente de la exposición al virus. Los niños que acuden a guarderías fuera de su hogar durante el primer año de vida tienen un 50% más resfriados que los niños atendidos solo en su casa. La diferencia de la incidencia de esta enfermedad entre ambos grupos de niños disminuye al aumentar el tiempo que han estado en la guardería, aunque la incidencia de los resfriados sigue siendo mayor en los niños del grupo de guardería durante los 3 primeros años de vida. Cuando empiezan la escuela primaria, los niños que han asis-

Tabla 407.1 Patógenos asociados al resfriado común

ASOCIACIÓN	PATÓGENO	FRECUENCIA RELATIVA*	OTROS SÍNTOMAS Y SIGNOS FRECUENTES
Microorganismos asociados principalmente al resfriado común	Rinovirus humanos Coronavirus	Frecuente Frecuente	Sibilancias/bronquiolitis
Microorganismos asociados principalmente a otros síndromes clínicos que también producen síntomas de resfriado común	Virus respiratorio sincitial Metaneumovirus humano Virus gripales Virus paragripales Adenovirus Enterovirus Virus de Coxsackie A Otros enterovirus distintos al virus de la poliomielitis	Ocasional Ocasional Frecuente Infrecuente Infrecuente Infrecuente	Bronquiolitis en niños de <2 años Neumonía y bronquiolitis Gripe, neumonía, laringotraqueítis Laringotraqueítis, bronquiolitis Fiebre faringoconjuntival (conjuntivitis palpebral, secreción ocular acuosa, eritema faríngeo) Herpangina (fiebre y pápulas ulceradas en la orofaringe posterior) Meningitis aséptica

*Frecuencia relativa de los resfriados producidos por el microorganismo.

tido a guarderías tienen resfriados con menos frecuencia que aquellos que no han acudido. La deficiencia de lectina de unión a manosa con deterioro de la inmunidad innata se puede asociar a aumento de la incidencia de resfriados en niños.

PATOGENIA

Los virus responsables del resfriado común se diseminan por tres mecanismos: contacto directo con las manos (autoinoculación de la propia mucosa nasal o de las conjuntivas después de tocar a una persona o un objeto contaminado), inhalación de aerosoles de partículas pequeñas transportadas por el aire y debidas a la tos, o depósito de aerosoles de partículas grandes que se expulsan durante un estornudo y aterrizan sobre la mucosa nasal o conjuntival. Aunque los distintos patógenos del resfriado común podrían diseminarse por cualquiera de estos mecanismos, parece que algunas vías de transmisión son más eficientes que otras para un virus determinado. Los estudios sobre RVH y VRS indican que el contacto directo es un método eficiente de transmisión, aunque también se pueden transmitir por aerosoles de partículas grandes. Por el contrario, parece que el método más eficaz de transmisión de los virus gripales y los coronavirus son los aerosoles de partículas pequeñas.

Los virus respiratorios han desarrollado distintos mecanismos para evitar las defensas del anfitrión. Las infecciones por RVH y adenovirus hacen que se desarrolle una inmunidad protectora específica de serotipo. Se pueden producir infecciones repetidas por estos patógenos porque existe un gran número de serotipos distintos de cada virus. Los virus gripales modifican los antígenos que presentan en su superficie debido a deriva genética, comportándose igual que si existieran múltiples serotipos del virus. No está bien definida la interacción entre los coronavirus (v. cap. 291) y la inmunidad del anfitrión, aunque parece que existen múltiples cepas diferentes de coronavirus capaces de inducir al menos inmunidad protectora a corto plazo. Hay cuatro tipos de VPG, dos subgrupos antigenicos de VRS y cuatro genotipos de MNV. Además de la diversidad antigenica, muchos de estos virus pueden reinfectar las vías respiratorias superiores porque la inmunoglobulina A (IgA) mucosa inducida por la infección previa tiene una duración corta, y el breve periodo de incubación de estos virus permite el establecimiento de una nueva infección antes de que se produzcan las respuestas inmunitarias de memoria. Aunque la respuesta adaptativa del anfitrión frente a estos virus no evita completamente la reinfección, la gravedad de la enfermedad se ve moderada por la inmunidad preexistente.

La infección vírica del epitelio nasal se puede asociar a destrucción del revestimiento epitelial, como sucede con los virus gripales y los adenovirus, pero a veces no se producen lesiones histológicas aparentes, como sucede con los RVH, los coronavirus y el VRS. Con independencia de las lesiones histológicas, la infección del epitelio nasal se asocia a una respuesta inflamatoria aguda caracterizada por liberación de distintas citocinas inflamatorias e infiltración de la mucosa por células inflamatorias. Parece que esta respuesta inflamatoria aguda es responsable, en parte o en gran medida, de muchos de los síntomas del resfriado común. La eliminación de la mayoría de los virus respiratorios alcanza su máximo 3-5 días después de la inoculación, lo que a menudo coincide con el inicio de los síntomas; pueden persistir niveles bajos de eliminación de virus durante hasta 2 semanas en una persona en recuperación por lo demás sana. La inflamación puede obstruir los orificios

sinusales o la trompa de Eustaquio y predisponer a la sinusitis bacteriana o a la otitis media, respectivamente.

El sistema inmunitario del anfitrión es responsable de la mayoría de los síntomas del resfriado, y no la lesión directa del tracto respiratorio. Las células infectadas liberan citocinas, como interleucina-8, que atraen leucocitos polimorfonucleares a la mucosa y al epitelio nasales. Los RVH también aumentan la permeabilidad vascular en la submucosa nasal, por la liberación de albúmina y bradicinina, lo que puede contribuir a los síntomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas del resfriado común varían dependiendo de la edad y del virus. En los lactantes puede predominar la fiebre y la secreción nasal. La fiebre es infrecuente en niños mayores y adultos. Los síntomas del resfriado común suelen empezar 1-3 días después de la infección vírica. El primer síntoma que se percibe es con frecuencia dolor o «picor» de garganta, al que siguen pronto rinorrea y obstrucción nasal. El dolor de garganta habitualmente se resuelve con rapidez, de forma que el segundo y el tercer día de la enfermedad predominan los síntomas nasales. Se produce tos en aproximadamente dos tercios de los resfriados en niños, por lo general tras la aparición de síntomas nasales. La tos puede persistir otras 1-2 semanas tras la resolución de los demás síntomas. Los virus gripales, el VRS, los MNV y los adenovirus tienen más probabilidad que los coronavirus y los RVH de producir fiebre y síntomas constitucionales. Otros síntomas de un resfriado pueden incluir cefalea, ronquera, irritabilidad, dificultad para dormir y disminución del apetito. No suele haber vómitos y diarrea. Este resfriado común dura aproximadamente una semana, aunque el 10% puede durar dos.

Los signos físicos del resfriado común se limitan a las vías respiratorias superiores. La rinorrea suele resultar evidente en la exploración. Durante el transcurso de la enfermedad es frecuente que cambie el color o la consistencia de las secreciones, sin que ello indique sinusitis ni sobreinfección bacteriana, aunque puede indicar acumulación de leucocitos polimorfonucleares. La exploración de la cavidad nasal puede poner de manifiesto tumefacción y aspecto eritematoso de los cornetes, aunque este hallazgo es inespecífico y su valor diagnóstico es escaso. Durante el transcurso de un resfriado es frecuente que haya una presión anómala en el oído medio. En la exploración también se puede detectar linfadenopatía cervical anterior e inyección conjuntival.

DIAGNÓSTICO

La función más importante del médico que atiende a un paciente con resfriado es excluir otros trastornos que puedan ser más graves o que se puedan tratar. El diagnóstico diferencial del resfriado común incluye trastornos no infecciosos y otras infecciones de las vías respiratorias superiores (tabla 407.2).

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio habituales no son útiles para el diagnóstico ni el tratamiento del resfriado común. La presencia de eosinófilos en un frotis de la secreción nasal (tinción de Hansel) puede ser útil si se sospecha rinitis alérgica (v. cap. 168). El predominio de leucocitos polimorfonucleares en la secreción nasal es característico de los resfriados no complicados y no indica sobreinfección bacteriana. En un resfriado no complicado son frecuentes

Tabla 407.2

Enfermedades que pueden simular un resfriado común

ENFERMEDAD	DATOS DIFERENCIADORES
Rinitis alérgica	Prurito importante y estornudos, eosinófilos nasales. La tinción de Hansel puede facilitar el diagnóstico
Rinitis vasomotora	Puede estar desencadenada por irritantes, cambios de tiempo, alimentos especiados, etc.
Rinitis medicamentosa	Antecedente de uso de descongestionantes nasales
Cuerpo extraño	Secreción maloliente unilateral Secreciones nasales hemorrágicas
Sinusitis	Presencia de fiebre, cefalea o dolor facial, o edema periorbitario o persistencia de rinorrea o tos durante más de 10-14 días
Estreptococosis	Secreción nasal mucopurulenta que produce escoriación de las narinas, sin tos
Tos ferina	Inicio de tos paroxística persistente o intensa
Sífilis congénita	Rinorrea persistente que se inicia en los primeros 3 meses de vida

las alteraciones radiográficas autolimitadas de los senos paranasales; los estudios de imagen no están indicados en la mayoría de los niños con rinitis simple.

Los patógenos víricos responsables del resfriado común se pueden detectar mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), cultivo, detección de antígenos o métodos serológicos. Estos estudios no suelen estar indicados en los pacientes con resfriado porque el diagnóstico etiológico específico solo resulta útil cuando se plantea un tratamiento con antivíricos, como en el caso de los virus gripales. Los cultivos, la PCR y la detección de antígenos bacterianos solo resultan útiles cuando se sospecha una infección por estreptococos del grupo A (v. cap. 210) o *Bordetella pertussis* (v. cap. 224). El aislamiento de otros patógenos bacterianos en muestras de la nasofaringe no es indicativo de infección nasal bacteriana y no es un factor predictivo específico del responsable etiológico en la sinusitis.

TRATAMIENTO

El tratamiento del resfriado común es principalmente de soporte y preventivo, según las recomendaciones de la American Academy of Pediatrics y las directrices del United Kingdom National Institute for Health and Clinical Excellence.

Tratamiento antivírico

No se dispone de un tratamiento antivírico específico para las infecciones por RVH. La ribavirina, que está aprobada para el tratamiento de la infección grave por VRS, no sirve para el tratamiento del resfriado común. Los inhibidores de la neuraminidasa oseltamivir y zanamivir tienen un efecto escaso sobre la duración de los síntomas asociados a la infección por el virus gripe en niños. El oseltamivir también reduce la frecuencia de otitis media secundaria a la infección por el virus gripe. La dificultad para distinguir la infección por el virus gripe de la producida por otros patógenos responsables del resfriado común, y la necesidad de iniciar rápidamente el tratamiento para que sea eficaz (en las 48 horas siguientes al inicio de los síntomas), son limitaciones prácticas a la utilización de estas sustancias en el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias superiores. *Los tratamientos antibacterianos carecen de utilidad en el resfriado común y se deben evitar para minimizar los posibles efectos adversos y la aparición de resistencia a antibióticos.*

Tratamiento de soporte y sintomático

Los profesionales a menudo recomiendan intervenciones de soporte. El mantenimiento de una hidratación oral adecuada puede ayudar a prevenir la deshidratación y fluidificar las secreciones y calmar la mucosa respiratoria. El remedio casero habitual de ingerir líquidos templados puede calmar la mucosa, aumentar el flujo mucoso nasal y soltar las secreciones respiratorias.

La solución salina nasal tópica puede eliminar transitoriamente las secreciones, y la irrigación nasal con solución salina puede reducir los síntomas. No se ha estudiado bien el aire frío humidificado, aunque puede soltar las secreciones nasales; sin embargo, se deben limpiar los humidificadores y vaporizadores de vapor frío después de cada uso. La Organización Mundial de la Salud desaconseja el uso de tratamiento con vapor caliente y frío para el tratamiento del resfriado.

Hay controversia sobre el uso de tratamientos orales **de venta sin receta** (que a menudo contienen antihistamínicos, antitusivos y descongestionantes) para los síntomas del resfriado en niños. Aunque algunos fármacos son útiles en adultos, ningún estudio ha demostrado su eficacia en los niños, y pueden producirse efectos adversos graves. Los más pequeños no pueden ayudar a evaluar la gravedad de los síntomas, por lo que los estudios realizados en niños se han basado en general en las observaciones de los padres u otros adultos, un método que probablemente no sea sensible para detectar los efectos del tratamiento. Debido a la ausencia de datos directos de eficacia y de la posibilidad de efectos adversos indeseables, es recomendable que no se utilicen productos para la tos y el resfriado de venta sin receta en lactantes y niños menores de 6 años. La decisión de utilizar o no estos tratamientos en niños mayores se debe valorar sopesando la probabilidad de mejoría clínica con los posibles efectos adversos de estos medicamentos. Los síntomas más graves o molestos del resfriado cambian durante el transcurso de la enfermedad. Es razonable que los tratamientos sintomáticos, si se utilizan, se dirijan a controlar los síntomas molestos específicos, y se debe estar seguro de que el cuidador comprende el efecto deseado y de que puede determinar la dosis adecuada del fármaco.

El zinc, administrado en pastillas orales en pacientes previamente sanos, reduce la duración de los síntomas de un resfriado común, aunque no su intensidad, si se inicia en las primeras 24 horas tras el comienzo de los síntomas. El zinc inhibe la función de la proteasa 3C del RVH, una enzima esencial para la replicación del RVH, aunque no se ha demostrado ningún efecto antivírico de esta sustancia *in vivo*. El efecto del zinc sobre los síntomas ha sido inconstante, y en algunos estudios se describen efectos muy importantes en adultos, mientras que en otros no se han visto mejorías. Los efectos adversos son frecuentes e incluyen disminución del gusto, mal sabor de boca y náuseas.

Fiebre

Los resfriados no complicados habitualmente no producen fiebre, por lo que en general no está indicado el tratamiento antipirético. Los AINE pueden reducir las molestias que generan la cefalea y las mialgias relacionadas con el catarrro.

Obstrucción nasal

Se pueden utilizar fármacos adrenérgicos tópicos u orales como descongestionantes nasales en niños mayores y adultos. Se comercializan adrenérgicos tópicos eficaces, como xilometazolina, oximetazolina y fenilefrina, en forma tanto de gotas como de inhalador nasal. Existen también preparados de menor potencia para uso en niños pequeños, aunque no se recomienda el empleo de estas sustancias en niños menores de 6 años. La absorción sistémica de las imidazolinas (oximetazolina y xilometazolina) se ha asociado en muy pocos casos a bradicardia, hipotensión y coma. Se debe evitar el uso prolongado de adrenérgicos tópicos para que no se produzca la aparición de **rinitis medicamentosa**, un efecto de rebote aparente que causa sensación de obstrucción nasal al interrumpir la administración del fármaco. Los adrenérgicos orales son menos eficaces que los tópicos y se asocian ocasionalmente a efectos sistémicos, como estimulación del sistema nervioso central, hipertensión y palpitaciones. La seudoefedrina puede ser más eficaz que la fenilefrina por vía oral para tratar la congestión nasal. Los vapores aromáticos (como el mentol) en fricción externa pueden mejorar la percepción de permeabilidad nasal, aunque no afectan a la espirometría.

Las gotas nasales de suero salino (lavado, irrigación) pueden mejorar los síntomas nasales y se pueden utilizar en todos los grupos de edad.

Rinorrea

Los antihistamínicos de primera generación pueden reducir la rinorrea en un 25-30%. Parece que su efecto sobre este síntoma se debe a su acción anticolinérgica, más que a su efecto antihistamínico, por lo que los antihistamínicos de segunda generación o «no sedantes» carecen de efecto sobre los síntomas del resfriado común. Los principales efectos adversos asociados al uso de antihistamínicos son la sedación y la hiperactividad paradójica. La sobredosis puede asociarse a depresión respiratoria y alucinaciones. La rinorrea también se puede tratar con bromuro de ipratropio, un anticolinérgico

tópico. Este fármaco produce un efecto comparable a los antihistamínicos y no se asocia a sedación, aunque produce irritación nasal y epistaxis como complicaciones más frecuentes.

Dolor de garganta

El dolor de garganta del resfriado común no suele ser intenso, pero en ocasiones está indicado el tratamiento con analgésicos suaves, sobre todo si también hay mialgias o cefalea. La administración de paracetamol en las infecciones por RVH se asocia a supresión de las respuestas de anticuerpos neutralizantes, aunque esta observación parece carecer de importancia clínica. No se debe administrar ácido acetilsalicílico a los niños que tienen una infección respiratoria por el riesgo de síndrome de Reye en aquellos con gripe (v. cap. 388). Los antiinflamatorios no esteroideos tienen cierta eficacia en el alivio de la molestia causada por un resfriado, aunque no hay datos claros de su efecto sobre los síntomas respiratorios.

Tos

En general no es necesario suprimir la tos en pacientes con catarro. Parece que la tos se produce en algunos casos por irritación de las vías respiratorias superiores secundaria al goteo posnasal. En estos casos la tos es más importante cuando los síntomas nasales son más intensos, y puede ser útil el tratamiento con un antihistamínico de primera generación. Las pastillas para la tos y los caramelos pueden tener una eficacia transitoria, y es poco probable que sean perjudiciales en niños en los que no plantean riesgo de aspiración (mayores de 6 años). La miel (5-10 ml en niños de ≥ 1 año de edad) tiene un ligero efecto en el alivio de la tos nocturna, y es poco probable que sea perjudicial en niños mayores de 1 año. Se debe evitar la miel en niños menores de 1 año debido al riesgo de botulismo (v. cap. 237).

En algunos pacientes la tos se puede deber a una **enfermedad reactiva de la vía respiratoria inducida por el virus** y puede persistir días o semanas tras la resolución de la enfermedad aguda; se puede tratar con broncodilatadores o con otros tratamientos. La codeína y el bromhidrato de dextrometorfano no tienen efecto sobre la tos de los resfriados, y pueden producir efectos tóxicos. Los expectorantes, como la guaifenesina, no son antitusivos eficaces. La combinación de aceites de alcanfor, mentol y eucalipto puede aliviar la tos nocturna, aunque hay pocos estudios sobre su eficacia.

Tratamientos ineficaces

La vitamina C, la guaifenesina y la inhalación de aire humidificado y caliente no son más eficaces que el placebo para el tratamiento de los síntomas del resfriado.

La equinácea es un tratamiento herbal popular para el resfriado común. Aunque los extractos de equinácea tienen efectos biológicos, no es eficaz como tratamiento del resfriado común. La falta de estandarización de los distintos productos comerciales que contienen esta sustancia supone un gran obstáculo para la valoración racional de su posible utilidad.

No hay datos de que el resfriado común y la rinitis purulenta aguda persistente de menos de 10 días de duración se beneficien de los antibióticos. De hecho, hay datos de que los antibióticos producen efectos adversos significativos cuando se administran en la rinitis purulenta aguda.

COMPLICACIONES

La complicación más frecuente del resfriado común es la **otitis media aguda** (OMA; v. cap. 658), que puede venir indicada por la nueva aparición de fiebre y dolor de oído después de los primeros días de síntomas del resfriado. Se describe OMA en el 5-30% de los niños con un resfriado, siendo su incidencia mayor en los que acuden a una guardería. El tratamiento sintomático de los síntomas del catarro común no afecta a la aparición posterior de la OMA.

La **sinusitis** es otra complicación del resfriado común (v. cap. 408). La inflamación autolimitada de los senos forma parte de la fisiopatología del resfriado común, pero el 0,5-2% de las infecciones de las vías respiratorias altas de origen vírico en adultos y el 5-13% en niños se complican con una sinusitis bacteriana aguda. Puede resultar difícil distinguir los síntomas del propio catarro de los de la sinusitis bacteriana. Se debe plantear este último diagnóstico cuando la rinorrea o la tos diurna persistan sin mejorar durante al menos 10-14 días, si los síntomas agudos empeoran a lo largo del tiempo o si aparecen signos agudos de afectación más grave de los senos, como fiebre y dolor o tumefacción facial. No se ha demostrado que el tratamiento sintomático del resfriado modifique la frecuencia de aparición de sinusitis bacteriana. La neumonía bacteriana es una complicación infrecuente del resfriado común.

La agudización del **asma** es una complicación potencialmente grave, del resfriado común. Los virus del resfriado son responsables de la mayoría de las exacerbaciones del asma en niños, y no hay datos de que su tratamiento prevenga esta complicación; sin embargo, se están realizando estudios en pacientes con asma previa para determinar la eficacia del tratamiento preventivo o agudo al inicio de los síntomas de una infección del tracto respiratorio superior.

Aunque no es una complicación, otra consecuencia importante del resfriado común es la administración inadecuada de antibióticos para esta enfermedad, lo que contribuye al problema de las crecientes resistencias a antibióticos de las bacterias patógenas respiratorias, además de los efectos adversos de los antibióticos.

PREVENCIÓN

En general no existe quimioprofilaxis ni inmunoprofilaxis para el resfriado común. La vacunación y la quimioprofilaxis de la gripe con frecuencia permiten prevenir el resfriado causado por este patógeno, pero la gripe es responsable de un porcentaje tan solo pequeño de los casos. Se recomienda el palivizumab para prevenir la infección respiratoria inferior por VRS en lactantes de alto riesgo, aunque no previene las infecciones respiratorias superiores por este virus. La vitamina C, el ajo y la equinácea no previenen el resfriado común. La profilaxis con vitamina C puede reducir la duración de los síntomas del resfriado. La deficiencia de vitamina D se asocia a mayor riesgo de infección vírica del tracto respiratorio en algunos estudios, aunque la profilaxis con vitamina D no reduce la incidencia ni la gravedad del resfriado común en adultos; no hay estudios en niños. El sulfato de zinc tomado durante un mínimo de 5 meses puede reducir la incidencia de aparición de resfriados. Sin embargo, debido a la duración de uso y a los efectos adversos de mal sabor de boca y náuseas, no es una modalidad preventiva recomendada en niños.

La transmisión del RVH por el contacto entre las manos, seguida por la autoinoculación, se puede prevenir con lavado de manos frecuente y evitando tocarse la boca, la nariz y los ojos. En algunos estudios se ha visto que el uso de geles antisépticos con alcohol y tratamientos virucidas para las manos se asoció a una menor transmisión. En una situación experimental los desinfectantes virucidas y los pañuelos de papel impregnados con virucidas también redujeron la transmisión de los virus del resfriado; en condiciones naturales ninguna de esas intervenciones previene el resfriado común.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 408

Sinusitis

Diane E. Pappas
y J. Owen Hendley¹

La sinusitis es una enfermedad frecuente durante la infancia y la adolescencia. Existen dos tipos habituales de sinusitis aguda: vírica y bacteriana, que se asocian una morbilidad aguda y crónica significativa y a posibles complicaciones graves. La sinusitis micótica es infrecuente en pacientes inmunocompetentes, aunque también puede aparecer. El resfriado común produce una *rinosinusitis* vírica autolimitada (v. cap. 407). Aproximadamente el 0,5-2% de las infecciones de las vías respiratorias superiores en los niños y adolescentes se complican por una sinusitis bacteriana aguda sintomática. Algunos niños con trastornos predisponentes de base tienen una sinusopatía crónica que no parece infecciosa. Los métodos para el diagnóstico adecuado y el tratamiento óptimo de la sinusitis siguen siendo controvertidos.

Habitualmente los senos etmoidales y maxilares ya están presentes en el momento del nacimiento, aunque solo los primeros se encuentran neumatizados. Los senos maxilares no se neumatizan hasta los 4 años de edad. Los senos esfenoidales existen ya a los 5 años, mientras que los frontales se empiezan a desarrollar a los 7-8 años y su desarrollo no se completa hasta la adolescencia. Los orificios de drenaje de los senos son estrechos (1-3 mm) y

¹Fallecido.

drenan hacia el complejo ostiomeatal del meato medio. Los senos paranasales son estériles en condiciones normales y se mantienen así gracias al sistema de depuración mucociliar.

Etiología

Entre los patógenos bacterianos que producen **sinusitis bacterianas agudas** en niños y adolescentes destacan *Streptococcus pneumoniae* (~30%; v. cap. 209), *Haemophilus influenzae* no tipificable (~30%; v. cap. 221) y *Moraxella catarrhalis* (~10%; v. cap. 223). Aproximadamente el 50% de los aislados de *H. influenzae* y el 100% de los de *M. catarrhalis* producen β-lactamasas, y alrededor del 25% de las cepas de *S. pneumoniae* son resistentes a la penicilina. *Staphylococcus aureus*, otros estreptococos y los anaerobios son causas poco frecuentes de sinusitis bacteriana aguda en niños. Aunque *S. aureus* (v. cap. 208.1) es un patógeno poco habitual en la sinusitis aguda en niños, la creciente prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina es un problema importante. En niños con sinusopatía crónica se aíslan con frecuencia *H. influenzae*, estreptococos α y β-hemolíticos, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* y estafilococos coagulasa-negativos.

Epidemiología

La sinusitis bacteriana aguda puede producirse a cualquier edad. Entre los trastornos predisponentes se encuentran las infecciones víricas de las vías respiratorias superiores (asociadas a la asistencia a guarderías o a que el niño tenga hermanos en edad escolar), la rinitis alérgica y la exposición al humo del tabaco. Los niños con inmunodeficiencias, especialmente de la producción de anticuerpos (inmunoglobulina [Ig]G, subclases de IgG e IgA; v. cap. 150), fibrosis quística (v. cap. 432), disfunción ciliar (v. cap. 433), trastornos de la función fagocítica, reflujo gastroesofágico, malformaciones anatómicas (paladar hendido), pólipos nasales, abuso de cocaína y cuerpos extraños nasales (incluidas las sondas nasogástricas) pueden presentar una sinusopatía crónica o recurrente. La inmunodepresión debida a trasplante de médula ósea o a neoplasias con neutropenia y linfopenia importantes predispone a padecer sinusitis micótica grave (*Aspergillus*, *Mucor*), con frecuencia con extensión intracranial. Los pacientes con intubación nasotraqueal o sondas nasogástricas pueden tener obstrucción de los orificios sinusales y presentar sinusitis por los microorganismos multirresistentes existentes en la unidad de cuidados intensivos.

La sinusitis aguda se define por una duración de <30 días, la subaguda por una duración de 1-3 meses, y la crónica por una duración mayor de 3 meses.

Patogenia

La sinusitis bacteriana aguda suele producirse tras una infección respiratoria superior de causa vírica. Inicialmente, el paciente presenta una rinosinusitis vírica; la evaluación de los senos paranasales mediante resonancia magnética (RM) muestra anomalías (engrosamiento, edema, inflamación de la mucosa) de estos en el 68% de los niños sanos en la evolución normal de un resfriado común. Se ha comprobado que al sonarse la nariz se genera suficiente presión como para empujar las secreciones nasales hacia los senos. Las bacterias de la nasofaringe que entran en los senos se suelen eliminar con rapidez, pero la inflamación y el edema que se producen en la rinosinusitis vírica pueden bloquear el drenaje de los senos y alterar la depuración mucociliar de las bacterias. Las condiciones de crecimiento son favorables y se producen títulos elevados de bacterias.

Manifestaciones clínicas

Los niños y adolescentes con sinusitis pueden consultar con síntomas inespecíficos como congestión nasal, rinorrea purulenta (unilateral o bilateral), fiebre y tos. Otros síntomas menos frecuentes son mal aliento (halitosis), disminución del sentido del olfato (hiposmia) y edema periorbitario (tabla 408.1). Los niños no suelen referir cefalea ni dolor facial. Otros síntomas adicionales son molestias en los dientes del maxilar y dolor o presión que se agudiza al inclinarse hacia delante. La exploración física puede poner de manifiesto eritema con tumefacción de la mucosa nasal y rinorrea purulenta. En adolescentes y adultos se puede detectar dolor a la presión en los senos. La transluminación muestra un seno opaco que transmite poco la luz.

Puede ser difícil diferenciar la sinusitis bacteriana de un resfriado, aunque se han identificado determinados patrones indicativos de sinusitis, como persistencia de congestión nasal, rinorrea (de cualquier tipo) y tos diurna durante ≥10 días sin mejoría; síntomas intensos con temperatura ≥39 °C y secreción nasal purulenta durante 3 días o más, y empeoramiento de los síntomas, ya sea por recurrencia de los síntomas tras una mejoría inicial o por aparición de nuevos síntomas como fiebre, secreción nasal y tos diurna (enfermedad bifásica; fig. 408.1).

Tabla 408.1

Criterios convencionales para el diagnóstico de sinusitis sobre la base de la presencia de al menos 2 síntomas mayores o 1 síntoma mayor y ≥2 menores

SÍNTOMAS MAYORES	SÍNTOMAS MENORES
• Secreción nasal anterior purulenta	• Cefalea
• Secreción nasal posterior purulenta o coloreada	• Dolor, presión o repleción en el oído
• Congestión u obstrucción nasal	• Halitosis
• Congestión o repleción facial	• Dolor dental
• Dolor o presión facial	• Tos
• Hiposmia o anosmia	• Fiebre (en la sinusitis subaguda o crónica)
• Fiebre (solo en la sinusitis aguda)	• Astenia

De Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al: IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. CID 54:e72-e112, 2012, Table 2, p. e78.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de la sinusitis bacteriana *aguda* se basa en la anamnesis. La persistencia de síntomas de una infección de las vías respiratorias superiores, con tos y rinorrea, durante más de 10 días sin mejoría, o la aparición de síntomas respiratorios graves, con fiebre de al menos 39 °C y rinorrea purulenta durante 3-4 días consecutivos, indican que se ha producido una sinusitis bacteriana aguda como complicación. Se aíslan bacterias en los aspirados del seno maxilar del 70% de los niños a los que se estudia con estos síntomas graves o persistentes. Los niños con sinusitis *crónica* tienen antecedentes de síntomas respiratorios persistentes, como tos, rinorrea o congestión nasal, que duran más de 90 días.

El *cultivo del aspirado de los senos* es el único método exacto para diagnosticar este cuadro, pero no es útil para la práctica habitual en pacientes inmunocompetentes. Puede ser una técnica necesaria en pacientes inmunodeprimidos con sospecha de sinusitis micótica. En adultos la *endoscopia rígida nasal* es un método menos invasivo para obtener material del seno para cultivo, pero detecta un número excesivo de cultivos positivos en comparación con los aspirados. Los hallazgos radiológicos (radiografía simple de los senos, tomografía computarizada [TC]) comprenden opacificación, engrosamiento de la mucosa y presencia de niveles hidroaéreos, pero no tienen valor diagnóstico total, y no se recomiendan estas exploraciones en niños por lo demás sanos. Estos hallazgos sirven para confirmar la presencia de inflamación sinusal, pero no permiten distinguir si su origen es bacteriano, vírico o alérgico.

Dada la inespecificidad del cuadro clínico, el diagnóstico diferencial debe incluir infecciones víricas de las vías respiratorias superiores, rinitis alérgicas y no alérgicas y cuerpos extraños nasales. Las infecciones víricas de las vías respiratorias superiores se caracterizan por rinorrea clara y generalmente no purulenta, tos y fiebre al comienzo, pero los síntomas no duran en general más de 10-14 días, aunque algunos niños (10%) tienen síntomas que persisten incluso más de 14 días. En un reciente estudio en el que se obtuvieron muestras nasales, estaban presentes nuevos virus en el 29% de los episodios de sinusitis en niños, lo que sugiere que la causa de los síntomas persistentes en muchos casos son infecciones secuenciales de las vías respiratorias superiores. La rinitis alérgica puede ser estacional, y el estudio de las secreciones nasales pone de manifiesto una eosinofilia significativa.

Tratamiento

No está claro si el tratamiento antimicrobiano es útil en la sinusitis aguda bacteriana diagnosticada clínicamente. En un estudio aleatorizado y controlado con placebo se comparó la administración durante 14 días de amoxicilina, amoxicilina-clavulánico o un placebo a niños con diagnóstico clínico de sinusitis, y se vio que los antimicrobianos no influían sobre la resolución de los síntomas, su duración o los días de baja escolar. En un estudio similar en adultos se observó mejoría de los síntomas el día 7 de tratamiento, pero no el día 10. Las principales directrices recomiendan el tratamiento antimicrobiano de la sinusitis bacteriana aguda grave desde el inicio o con empeoramiento a lo largo de la evolución para facilitar la resolución de los síntomas y evitar las complicaciones supurativas, aunque el 50-60% de los niños con este cuadro se puede recuperar sin antimicrobianos.

El tratamiento inicial con amoxicilina (45 mg/kg/día dividido en dos dosis iguales) es adecuado en la mayoría de los niños con sinusitis aguda

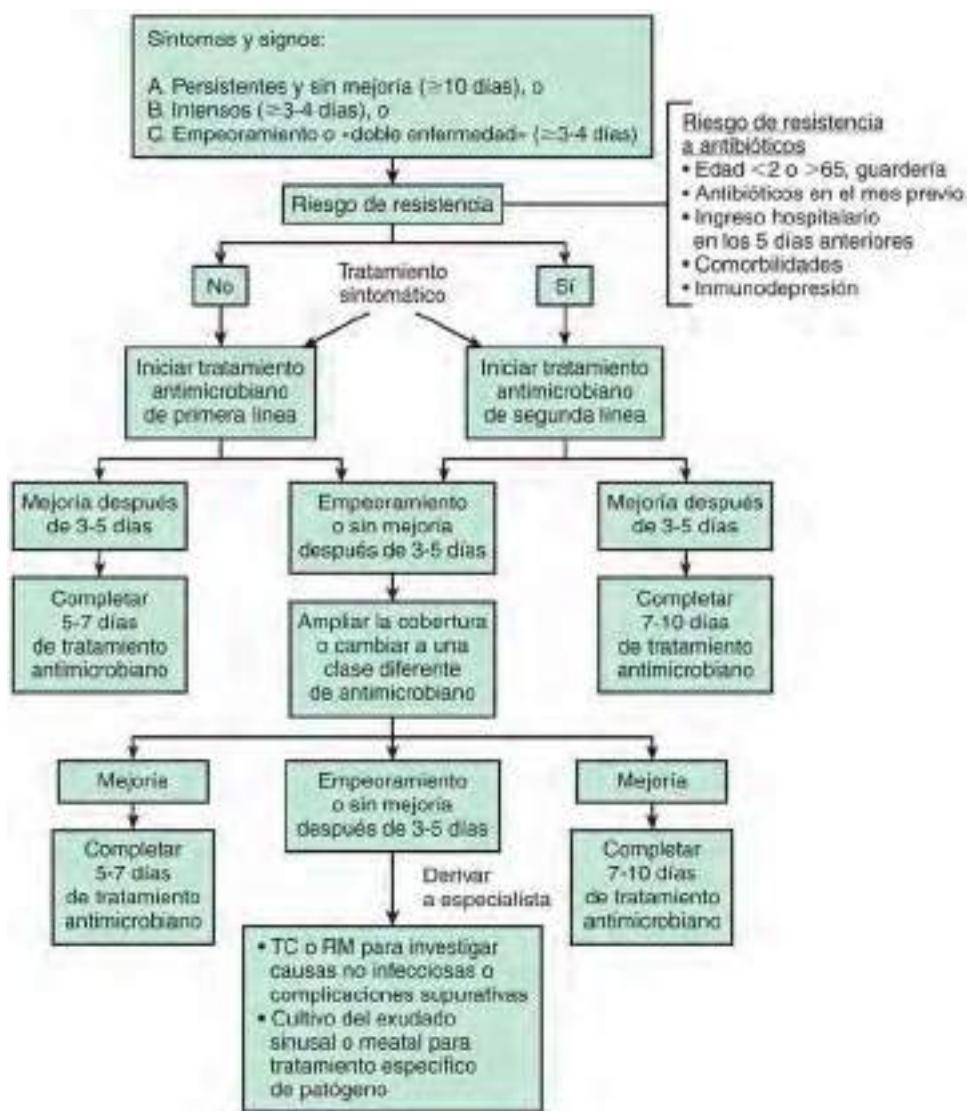


Fig. 408.1 Algoritmo para el tratamiento de la rinosinusitis bacteriana aguda. (De Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al: Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clin Infect Dis 54(8):e72-e112, 2012, Fig. 1.)

bacteriana no complicada leve o moderada (tabla 408.2). Como tratamientos alternativos en niños alérgicos se puede emplear cefdinir, cefuroxima axetilo, cefpodoxima o cefixima. En niños mayores el levofloxacino es un antibiótico alternativo. Ya no están indicados la azitromicina ni la trimetoprima-sulfametoaxazol debido a la elevada prevalencia de resistencia a los antibióticos. En niños con factores de riesgo que puedan justificar la infección por bacterias resistentes a los antibióticos (tratamiento antibiótico en los 1-3 meses anteriores, asistencia a guarderías o menores de 2 años) y en los que no responden al tratamiento inicial con amoxicilina durante 72 horas, o con sinusitis grave, se debe realizar un tratamiento con dosis elevadas de amoxicilina-clavulánico (80-90 mg/kg/día de amoxicilina). Se puede administrar ceftriaxona (50 mg/kg, i.v. o i.m.) en niños que vomitan o que tienen riesgo de mal cumplimiento terapéutico; posteriormente se debe dar un ciclo de antibióticos orales. La ausencia de respuesta a estos tratamientos justifica la derivación a un otorrinolaringólogo para una valoración adicional porque puede ser necesaria la aspiración del seno maxilar para cultivo y realización de pruebas de sensibilidad (tabla 408.3). Todavía está por determinar la duración adecuada del tratamiento de la sinusitis; una opción razonable es individualizar el tratamiento, aunque en general se recomienda mantenerlo durante un mínimo de 10 días o hasta 7 días después de que desaparezcan los síntomas (v. fig. 408.1).

La sinusitis frontal puede evolucionar con rapidez hasta producir complicaciones intracraneales graves, por lo que se debe empezar un tratamiento

con ceftriaxona parenteral hasta conseguir una mejoría clínica notable (figs. 408.2 y 408.3). Despues se completa el tratamiento con antibioterapia oral.

El uso de descongestionantes, antihistamínicos, mucolíticos y corticosteroides intranasales no se ha estudiado de forma adecuada en los niños, y no se recomienda como tratamiento de la sinusitis bacteriana aguda no complicada. De igual modo, los lavados nasales o las inhalaciones nasales de suero salino pueden fluidificar las secreciones y ejercer un ligero efecto vasoconstrictor, aunque no se ha valorado su efecto de forma sistemática en los niños.

COMPLICACIONES

La estrecha proximidad de los senos paranasales al encéfalo y los ojos condiciona que en los pacientes con una sinusitis bacteriana aguda se puedan producir graves **complicaciones orbitarias y/o intracraneales** que progresen con rapidez. Las complicaciones orbitarias, entre las que destaca la *celulitis periorbitaria* y, con mayor frecuencia, *orbitaria* (v. cap. 634), con frecuencia son secundarias a una etmoiditis bacteriana aguda. La infección se puede extender directamente a través de la lámina papirácea, el delgado hueso que forma la pared lateral del seno etmoidal. La celulitis periorbitaria produce eritema y tumefacción de los tejidos que rodean al globo ocular, mientras que la celulitis orbitaria afecta a las estructuras intraorbitarias y causa proptosis, quemosis, disminución de la agudeza visual, diplopía, trastornos

Tabla 408.2

Regímenes antimicrobianos en la rinosinusitis bacteriana aguda en niños

INDICACIÓN	PRIMERA LÍNEA (DOSIS DIARIA)	SEGUNDA LÍNEA (DOSIS DIARIA)
Tratamiento empírico inicial	Amoxicilina-clavulanato (45 [mg/kg]/día v.o. 2/d)	<ul style="list-style-type: none"> Amoxicilina-clavulanato (90 [mg/kg]/día v.o. 2/d)
ALERGIA A β -LACTÁMICOS		
Hipersensibilidad tipo I		<ul style="list-style-type: none"> Levofloxacino (10-20 [mg/kg]/día v.o. cada 12-24 h)
Hipersensibilidad no tipo I		<ul style="list-style-type: none"> Clindamicina* (30-40 [mg/kg]/día v.o. 3/d) más cefixima (8 [mg/kg]/día v.o. 2/d) o cefpodoxima (10 [mg/kg]/día v.o. 2/d) Amoxicilina-clavulanato (90 [mg/kg]/día v.o. 2/d) Clindamicina* (30-40 [mg/kg]/día v.o. 3/d) más cefixima (8 [mg/kg]/día v.o. 2/d) o cefpodoxima (10 [mg/kg]/día v.o. 2/d)
Riesgo de resistencia a antibióticos o fracaso del tratamiento inicial		<ul style="list-style-type: none"> Levofloxacino (10-20 [mg/kg]/día v.o. cada 12-24 h) Ampicilina/sulbactam (200-400 [mg/kg]/día i.v. cada 6 h) Ceftriaxona (50 [mg/kg]/día i.v. cada 12 h) Cefotaxima (100-200 [mg/kg]/día i.v. cada 6 h) Levofloxacino (10-20 [mg/kg]/día i.v. cada 12-24 h)
Infección grave que requiere ingreso hospitalario		

*Se encuentra resistencia a la clindamicina (~31%) frecuentemente en aislados de *Streptococcus pneumoniae* del serotipo 19A en diferentes regiones de Estados Unidos.

2/d, 2 veces al día; i.v., por vía intravenosa; v.o., por vía oral; 3/d, 3 veces al día.

De Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al: IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. CID 54:e72-e112, 2012, Table 9, p. e94.

Tabla 408.3

Indicaciones de la derivación a un especialista

<ul style="list-style-type: none"> Infección grave (fiebre alta persistente con temperatura >39 °C; edema orbitario; cefalea intensa, trastorno visual, alteración del estado mental, signos meníngeos) Infección recalcitrante con ausencia de respuesta a ciclos prolongados de tratamiento antimicrobiano Paciente inmunodeprimido Múltiples problemas médicos que podrían poner en peligro la respuesta al tratamiento (p. ej., insuficiencia hepática o renal, hipersensibilidad a antimicrobianos, trasplante de órgano) Patógenos poco habituales o resistentes 	<ul style="list-style-type: none"> Sinusitis micótica o enfermedad granulomatosa Infección nosocomial Defectos anátomicos que causan obstrucción y requieren una intervención quirúrgica Múltiples episodios recurrentes de rinosinusitis bacteriana aguda (3-4 episodios por año), que sugieren sinusitis crónica Rinosinusitis crónica (con o sin pólipos o asma) con exacerbaciones recurrentes de rinosinusitis bacteriana aguda Evaluación de inmunoterapia por rinitis alérgica
---	---

De Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al: IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. CID 54:e72-e112, 2012, Table 14, p. e106.

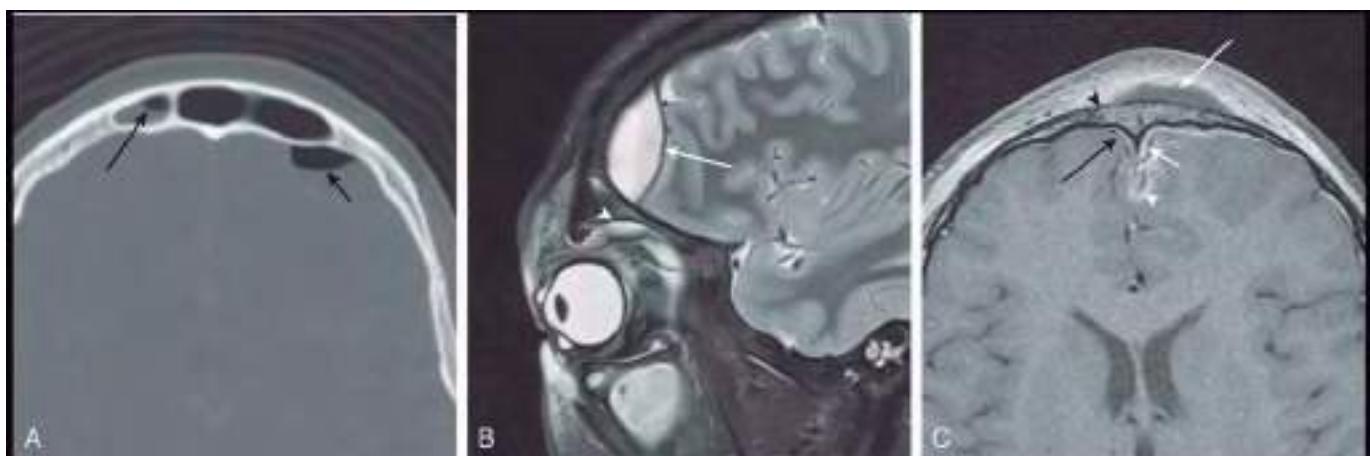


Fig. 408.2 Sinusitis aguda complicada. **A**, Sinusitis frontal y absceso epidural. La tomografía computarizada axial muestra un nivel hidroáereo en el seno frontal (flecha larga). También hay un nivel hidroáereo intracranial asociado a un absceso epidural (flecha corta). **B**, Sinusitis frontal, absceso epidural y absceso orbitario. La resonancia magnética (RM) sagital potenciada en T2 con supresión de la grasa (SG) muestra un absceso epidural biconvexo (flecha) que contiene un nivel de sedimento. También hay un pequeño absceso subperióstico extraconal superior (cabeza de flecha). Hay tumefacción de las partes blandas periorbitarias, y se observan secreciones en el antrum maxilar. **C**, Tumor blando de Pott, osteomielitis frontal y empiema subdural. La RM axial potenciada en T1, con SG y realizada con gadolinio muestra tumefacción del cuero cabelludo ventral a un absceso subperióstico frontal elíptico con intensidad de señal baja y realce periférico (flecha blanca larga). Hay realce del hueso frontal subyacente, compatible con osteomielitis (cabeza de flecha negra). También hay realce de la duramadre (flecha negra) y un pequeño empiema subdural interhemisférico frontal izquierdo (flecha blanca corta) con realce sutil de las leptomeninges y la corteza frontales adyacentes causado por meningitis y cerebritis (cabeza de flecha blanca). (De Walters MM, Robertson RL, editors: Pediatric radiology, the requisites, ed 4, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig. 10.40.)



Fig. 408.3 TC axial con contraste de una niña de 11 años con obnubilación, con un absceso adyacente al lóbulo frontal secundario a sinusitis frontal. La TC muestra una cavidad de forma elíptica llena de líquido y con refuerzo periférico adyacente al lóbulo frontal, con desviación contralateral de la línea media. (De Parikh SR, Brown SM: Image-guided frontal sinus surgery in children, Operative Tech Otolaryngol Head Neck Surg 15:37-41, 2004.)

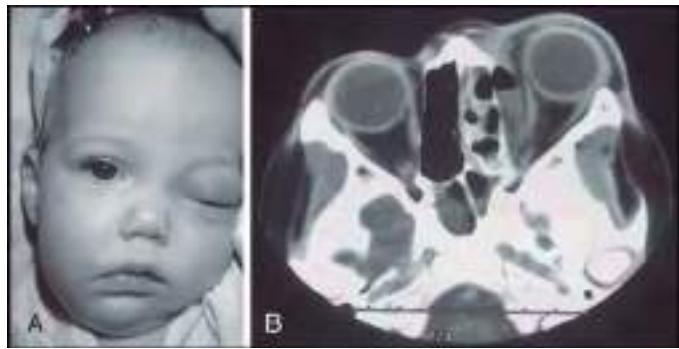


Fig. 408.4 Complicaciones orbitarias de la sinusitis aguda. **A**, Lactante de 11 meses de edad con tumefacción del ojo izquierdo y reducción del movimiento ocular. **B**, En la TC axial se ve opacificación de los senos y una masa inflamatoria con un nivel hidroáereo que desplaza lateralmente el recto medial. (De Cooper ML, Slovis T: The sinuses. En Slovis T, editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby, Fig. 43-7, p. 573.)

de los movimientos oculares y dolor ocular (fig. 408.4). La valoración debe incluir TC de las órbitas y los senos y consulta con el otorrinolaringólogo y el oftalmólogo. Debe iniciarse un tratamiento con antibióticos intravenosos. La celulitis orbitalia puede obligar a realizar un drenaje quirúrgico de los senos etmoidales o la órbita.

Las **complicaciones intracraneales** pueden ser absceso epidural, meninitis, trombosis del seno cavernoso, empiema subdural y absceso cerebral (v. cap. 622). En los niños con alteración del estado mental, rigidez de nuca, cefalea intensa, signos neurológicos focales o signos de hipertensión intracranial (cefalea, vómitos) se debe realizar con urgencia una TC de encéfalo, órbitas y senos para descartar complicaciones intracraneales de una sinusitis bacteriana aguda. Los niños negros y los varones tienen más

riesgo, aunque no hay datos de que haya un aumento del riesgo por el nivel socioeconómico. Se debe empezar de forma inmediata un tratamiento con antibióticos de amplio espectro intravenosos (en general cefotaxima o ceftriaxona combinada con vancomicina) hasta que se conozcan los resultados del cultivo y de las pruebas de sensibilidad. En el 50% de los casos el absceso es una infección polimicrobiana. Los abscesos pueden drenarse quirúrgicamente. Otras complicaciones son osteomielitis del hueso frontal (**tumor blando de Pott**), que se caracteriza por tumefacción y edema en la frente (fig. 408.2), y **mucocele**, que es una lesión inflamatoria crónica localizada con frecuencia en los senos frontales y que puede crecer y desplazar el ojo, con la consiguiente diplopía. En general se debe recurrir al drenaje quirúrgico.

PREVENCIÓN

La prevención se realiza con lavado de manos frecuente y evitando el contacto con las personas resfriadas. Como la sinusitis bacteriana aguda puede aparecer como complicación de una gripe, la prevención de la gripe con la correspondiente vacuna anual previene algunos casos de sinusitis. La inmunización y la quimioprofilaxis contra el virus gripeal con oseltamivir o zanamivir pueden ser útiles para prevenir los resfriados causados por este patógeno y las complicaciones asociadas; sin embargo, la gripe solo es responsable de un pequeño porcentaje de los resfriados.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 409

Faringitis aguda

Robert R. Tanz

Faringitis se refiere a la inflamación de la faringe, y puede producir eritema, edema, exudados o un enantema (úlcera, vesículas). La inflamación faríngea se puede relacionar con la exposición a factores ambientales, como humo de tabaco, contaminación ambiental y alérgenos; contacto con sustancias cáusticas y alimentos y líquidos calientes, y microorganismos infecciosos. La faringe y la boca pueden estar alteradas en varias enfermedades inflamatorias, como síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (FPEAFA), enfermedad de Kawasaki, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), síndrome de Stevens-Johnson y lupus eritematoso sistémico (LES). Las causas no infecciosas habitualmente son evidentes a partir de la anamnesis y la exploración física, aunque puede ser más difícil distinguir entre las numerosas causas infecciosas de faringitis aguda.

Las infecciones agudas del aparato respiratorio superior generan un número elevado de visitas a los pediatras, y en muchas aparece dolor de garganta como síntoma o dato de faringitis en la exploración física. La tarea clínica habitual es distinguir causas importantes, potencialmente graves y tratables de faringitis aguda de otras causas autolimitadas que no precisan un tratamiento específico ni seguimiento. En concreto, la identificación de los pacientes que tienen **estreptococos del grupo A** (EGA; *Streptococcus pyogenes*; v. cap. 210) y el tratamiento con antibióticos constituyen lo esencial del paradigma terapéutico.

CAUSAS INFECCIOSAS

Virus

En Norteamérica y en la mayoría de los países industrializados, el EGA es la causa bacteriana más importante de faringitis aguda, aunque los virus predominan como causa infecciosa aguda de faringitis. Las infecciones víricas del tracto respiratorio superior habitualmente se diseminan mediante contacto con las secreciones bucales o respiratorias y se producen la mayoría de las veces en otoño, invierno y primavera, es decir, la estación respiratoria. Los virus importantes que producen faringitis incluyen virus gripales y paragripales, adenovirus, coronavirus, enterovirus, rinovirus, virus respiratorio sincitial (VRS), citomegalovirus, virus de Epstein-Barr (VEB), virus del herpes simple (VHS) y metaneumovirus humanos (MNVH) (tabla 409.1). En la mayoría de los casos, excepto en la mononucleosis,

la faringitis vírica es leve. Aparecen gradualmente síntomas inespecíficos comunes como rinorrea y tos, antes de que sean llamativos. Sin embargo, los hallazgos específicos son en ocasiones útiles para identificar el virus responsable ([tabla 409.2](#)).

Se observa **gingivostomatitis y vesículas ulceradas** en toda la faringe anterior y en los labios y la piel peribucal en la infección bucal primaria por el VHS. Es frecuente que haya fiebre elevada y dificultad para tomar líquidos por vía oral. Esta infección puede durar 14 días.

Las lesiones **papulovesiculares** y las **úlceras** en la orofaringe posterior, el dolor de garganta intenso y la fiebre son características de la **herpangia**, causada por diversos enterovirus. En el **exantema vírico de manos, pies y boca** hay vesículas o úlceras en toda la orofaringe, y vesículas en las palmas de las manos y las plantas de los pies, y en ocasiones en el tronco y las extremidades; el virus de Coxsackie A16 es el microorganismo más frecuente, aunque el enterovirus 71 y el virus de Coxsackie A6 también pueden producir este síndrome. Las infecciones enterovíricas tienen su máxima frecuencia en verano.

Diversos adenovirus producen faringitis. Cuando se produce simultáneamente **conjuntivitis**, el síndrome se denomina **fiebre faringoconjuntival**. La

faringitis tiende a resolverse en 7 días, aunque la conjuntivitis puede persistir hasta 14 días. La fiebre faringoconjuntival puede ser epidémica o esporádica; los brotes se han asociado a la exposición en piscinas.

Un eritema faríngeo difuso e intenso con manchas de Koplik, el enanema patognomónico, precede al característico exantema del sarampión. La esplenomegalia, la linfadenopatía y la hepatosplenomegalia pueden indicar una mononucleosis infecciosa por el VEB en un adolescente con amigdalitis exudativa. La infección primaria por el VIH se puede manifestar como **síndrome retrovírico agudo** con faringitis no exudativa, fiebre, artralgias, mialgias y adenopatías.

Bacterias distintas a los estreptococos del grupo A

Además del EGA, las bacterias que producen faringitis incluyen estreptococos de los grupos C y G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Francisella tularensis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila* (previamente *Chlamydia*) *pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Fusobacterium necrophorum* y *Corynebacterium diphtheriae*. *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* se pueden cultivar en el exudado faríngeo de niños con faringitis, aunque no se ha determinado su importancia como causa de faringitis.

La faringitis por estreptococos de los grupos C y G y por *A. haemolyticum* se ha diagnosticado la mayoría de las veces en adolescentes y adultos. Es similar a la faringitis por estreptococos β-hemolíticos del grupo A (EGA). Puede haber un exantema escarlatiniforme en las infecciones por *A. haemolyticum*.

Se ha señalado que *F. necrophorum* es una causa bastante frecuente de faringitis en adolescentes mayores y adultos (15-30 años de edad). La prevalencia en diversos estudios ha variado del 10 al 48% de los pacientes con faringitis no causada por EGA, aunque no se han realizado estudios de vigilancia extensos. Se detectó *F. necrophorum* mediante PCR en el 20,5 de los pacientes con faringitis en un estudio realizado en una consulta de salud universitaria y en el 9,4% de una muestra de conveniencia de personas asintomáticas; en algunos pacientes se detectó más de una especie bacteriana mediante PCR. Los pacientes que tenían faringitis por *F. necrophorum* presentaban síntomas y signos similares a los de la faringitis por EGA: aproximadamente un tercio tenían fiebre, un tercio tenían exudados amigdalinos, dos tercios tenían adenopatías cervicales anteriores, y la mayoría no tenía tos. Es difícil cultivar este microorganismo en muestras faríngeas, y generalmente no se dispone de estudio diagnóstico mediante PCR. La faringitis por *F. necrophorum* se asocia a aparición de **síndrome de Lemierre** (v. cap. 410), tromboflebitis séptica de la vena yugular interna. Aproximadamente el 80% de los casos de síndrome de Lemierre están producidos por esta bacteria. Los pacientes consultan inicialmente con fiebre, dolor de garganta, faringitis exudativa y absceso periamigdalino. Los síntomas pueden persistir, aparece dolor y tumefacción en el cuello y el paciente tiene aspecto tóxico. Puede producirse shock séptico junto con complicaciones metastásicas por embolias sépticas que pueden afectar a pulmones, huesos y articulaciones, sistema nervioso central, órganos abdominales y partes blandas. La tasa de letalidad es del 4-9%.

Las infecciones faríngeas gonocócicas habitualmente son asintomáticas, aunque pueden producir faringitis ulcerada o exudativa aguda con fiebre y linfadenitis cervical. Se debe evaluar a los niños pequeños con enfermedad gonorroica confirmada para detectar abuso sexual.

La difteria es muy infrecuente en la mayoría de los países desarrollados gracias a una vacunación extensa con toxoide diftérico. Sin embargo, sigue siendo endémica en muchas áreas del mundo, como los países del antiguo bloque soviético, África, Asia, Oriente Próximo y Latinoamérica. Se debe sospechar en pacientes con viajes recientes a estas zonas y en pacientes no vacunados. Los principales hallazgos físicos son cuello de toro (tumefacción extrema del cuello) y una seudomembrana faríngea de color gris que puede producir obstrucción respiratoria.

La ingestión de agua, leche o carne poco cocinada y contaminada por *F. tularensis* puede producir tularemia orofaríngea. Puede haber dolor de garganta intenso, amigdalitis, adenitis cervical, úlceras bucales y una seudomembrana (como en la difteria). *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* producen faringitis, aunque otras infecciones respiratorias superiores e inferiores son más importantes y se reconocen con más facilidad. La aparición de tos intensa o persistente secundaria a una faringitis puede indicar una infección por uno de estos microorganismos.

Estreptococos del grupo A

La faringitis estreptocócica es relativamente infrecuente antes de los 2-3 años de edad, es bastante frecuente en niños de 5-15 años, y su frecuencia dis-

Tabla 409.1 Microorganismos que producen faringitis

VIRUS	BACTERIAS
Adenovirus	<i>Streptococcus pyogenes</i> (estreptococo del grupo A)
Coronavirus	<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>
Citomegalovirus	<i>Fusobacterium necrophorum</i>
Virus de Epstein-Barr	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
Enterovirus	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Virus del herpes simple (1 y 2)	Estreptococos del grupo C
Virus de la inmunodeficiencia humana	Estreptococos del grupo G
Metaneumovirus humanos	<i>Francisella tularensis</i>
Virus gripales (A y B)	<i>Yersinia pestis</i>
Virus del sarampión	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
Virus paragripales	<i>Chlamydia trachomatis</i>
Virus respiratorio sincitial	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Rinovirus	Infección mixta por anaerobios (angina de Vincent)

Tabla 409.2 Características epidemiológicas y clínicas que sugieren una faringitis por estreptococos del grupo A y una faringitis vírica

CARACTERÍSTICA, POR POSIBLE AGENTE ETIOLÓGICO

Por estreptococos del grupo A

- Inicio súbito de faringitis
- Edad 5-15 años
- Fiebre
- Cefalea
- Náuseas, vómitos, dolor abdominal
- Inflamación faringoamigdalina
- Exudados faringoamigdalinos parcheados
- Petequias en el paladar
- Adenitis cervical anterior (ganglios dolorosos a la palpación)
- Presentación en invierno y principios de primavera
- Antecedente de exposición a faringitis estreptocócica
- Exantema escarlatiniforme

Vírica

- Conjuntivitis
- Coriza
- Tos
- Diarrea
- Ronquera
- Estomatitis con úlceras bien definidas
- Exantema vírico

De Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 55(10):e86-e102, 2012, Table 4, p. e91.

minuye en la adolescencia tardía y la edad adulta. La enfermedad se produce durante todo el año, aunque es más prevalente en invierno y primavera. Se disemina rápidamente entre hermanos y compañeros de colegio. El EGA produce el 15-30% de las faringitis en niños en edad escolar.

La colonización de la faringe por EGA puede producir un estado de portador asintomático o una infección aguda. Después de un periodo de incubación de 2-5 días, la infección faríngea por EGA se manifiesta clásicamente como inicio rápido de dolor de garganta intenso y fiebre (v. tabla 409.2). La faringe está enrojecida, y las amígdalas están aumentadas de tamaño y a menudo cubiertas por un exudado blanco, grisáceo o amarillento que puede estar teñido de sangre. Puede haber petequias o lesiones en «rosquilla» en el velo del paladar y en la faringe posterior, y la úvula puede estar enrojecida y tumefacta (v. fig. 411.1). La superficie de la lengua puede recordar a una fresa cuando las papilas están inflamadas y son prominentes («lengua de fresa»). Inicialmente la lengua está a menudo recubierta por una capa blanca y con las papilas tumefactas se denomina «lengua de fresa blanca» (v. fig. 210.1B). Cuando el revestimiento blanco desaparece después de varios días, la lengua a menudo está bastante enrojecida, y se denomina «lengua de fresa roja» (v. fig. 210.1C). Los ganglios linfáticos cervicales anteriores a menudo están aumentados de tamaño y son dolorosos a la palpación. La infección muchas veces produce cefalea, dolor abdominal y vómitos, aunque si no hay faringitis clínica, los síntomas y signos gastrointestinales no se deben atribuir al EGA. Es frecuente que haya dolor de oídos, aunque las membranas timpánicas habitualmente son normales. La faringitis por EGA no produce diarrea, tos, coriza, úlceras, laringotraqueítis/laringitis/ronquera ni conjuntivitis, y su presencia aumenta la probabilidad de una causa vírica (v. tabla 409.2).

Los pacientes infectados por EGA que producen exotoxina pirógena estreptocócica A, B o C pueden tener el fino exantema papular rojo (en «papel de lija») de la escarlata (v. fig. 210.1A). Comienza en la cara y después se generaliza. Las mejillas están enrojecidas y el área peribucal tiene un color rojo menos intenso (más pálido), lo que da el aspecto de palidez peribucal. El exantema palidece con la presión y puede ser más intenso en los pliegues cutáneos, especialmente en la fossa antecubital, las axilas y los pliegues inguinales (líneas de Pastia o signo de Pastia). Las líneas de Pastia a veces son petequiales o ligeramente hemorrágicas. La fragilidad capilar puede producir petequias distales a un torniquete o a la constrictión por la ropa, lo que es una prueba del torniquete positiva o fenómeno de Rumpel-Leeds. El eritema desaparece en varios días, y cuando desaparece el exantema habitualmente se descama como una quemadura solar leve. A veces hay una descamación en lámina alrededor de los bordes libres de las uñas de los dedos de las manos. La exotoxina pirógena estreptocócica A, codificada por el gen *spe A*, es la exotoxina que se asocia con más frecuencia a la escarlata.

La proteína M es un importante factor de virulencia del EGA que facilita la resistencia a la fagocitosis. La proteína M es codificada por el gen *emm* y determina el tipo M (o tipo *emm*). Con métodos moleculares se han identificado más de 200 genes *emm* (tipos *emm*, tipos M). La proteína M es inmunógena y protege frente a la reinfección por el tipo M homólogo; una persona puede tener múltiples episodios de faringitis por EGA a lo largo de su vida porque la inmunidad natural es específica del tipo M y no previene la infección por un nuevo tipo M. En una comunidad pueden circular simultáneamente numerosos tipos M de EGA, y entran y salen de las comunidades de forma impredecible y por motivos desconocidos.

DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de las faringitis estreptocócicas y víricas a menudo se superponen. En particular, puede ser difícil distinguir la faringitis de la mononucleosis de la faringitis por EGA. Los médicos que únicamente aplican el juicio clínico muchas veces sobreestiman la probabilidad de una etiología estreptocócica. Se han elaborado diversos sistemas de puntuación clínica para ayudar a identificar a los pacientes que probablemente tengan faringitis por EGA. Los criterios desarrollados por Centor para adultos y modificados para niños por McIsaac asignan 1 punto a cada uno de los criterios siguientes: antecedente de temperatura $>38^{\circ}\text{C}$, ausencia de tos, adenopatía cervical anterior dolorosa a la palpación, tumefacción o exudado en las amígdalas, y edad 3-14 años. Se resta un punto en caso de edad ≥ 45 años. En el mejor de los casos, una puntuación de McIsaac ≥ 4 se asocia a una prueba de laboratorio positiva para EGA en menos del 70% de los niños con faringitis (tabla 409.3), por lo que también sobreestima la probabilidad de EGA. *En consecuencia, el estudio de laboratorio es esencial para un diagnóstico exacto.* La mejor aplicación de los hallazgos clínicos y los sistemas de puntuación es ayudar al médico a identificar a los pacientes que necesitan un estudio. La evaluación indiscriminada de los pacientes puede llevar a diagnósticos y tratamientos excesivos. Las pruebas para detectar los anticuerpos estreptocócicos son útiles para evaluar a pacientes con faringitis aguda.

El cultivo faríngeo y las pruebas de detección rápida de antígenos (PDRA) son las pruebas diagnósticas del EGA de que se dispone en la práctica clínica habitual. El cultivo faríngeo en una placa con agar sangre sigue siendo el método de referencia para diagnosticar faringitis estreptocócica. Hay cultivos falsamente negativos como consecuencia de errores en la obtención de las muestras o de tratamiento antibiótico previo, y cultivos falsamente positivos como consecuencia de un error de identificación de otras bacterias como EGA.

Las PDRA estreptocócicas detectan el carbohidrato del grupo A del EGA. Las utilizan la inmensa mayoría de los pediatras que ejercen en consultas. Todas las PDRA tienen una especificidad muy elevada, en general $\geq 95\%$, de modo que cuando una PDRA es positiva se asume que es exacta y que no es necesario el cultivo faríngeo. Como las PDRA generalmente son mucho menos sensibles que el cultivo, se recomienda la confirmación de un resultado negativo de una prueba rápida con un cultivo faríngeo. Las PDRA y el cultivo faríngeo tienen sesgo de espectro: son más sensibles cuando la probabilidad previa de EGA es elevada (los síntomas y signos son típicos de una infección por EGA, mayores puntuaciones de McIsaac), y menos sensibles cuando la probabilidad previa es baja. Las directrices de expertos recomiendan no realizar pruebas cuando los pacientes tengan síntomas y signos más indicativos de una infección vírica.

Muchos laboratorios han sustituido el cultivo faríngeo por una de las pruebas moleculares de EGA, que son muy sensibles y específicas. Se dispone de diversos métodos para ampliar el ADN de un gen de EGA específico procedente de un frotis faríngeo en menos de 1 hora. En diversos estudios se han descrito valores de sensibilidad y especificidad $\geq 98\%$ en comparación con el cultivo faríngeo estándar. El resultado de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) generalmente coincide con el análisis molecular cuando se utiliza para resolver las discrepancias entre los resultados del cultivo y los de las pruebas moleculares. Algunas de estas pruebas de amplificación de ácidos nucleicos han sido aprobadas por la FDA para su uso en laboratorios de diagnóstico inmediato, y se pueden utilizar como

Tabla 409.3 Valor predictivo positivo de la puntuación de McIsaac en niños en estudios clínicos*

PUNTUACIÓN	McISAAC, 2004 (N = 454) (%)	EDMONSON, 2005 (N = 1.184) (%)	TANZ, 2009 (N = 1.848) (%)	FINE, 2012 (N = 64.789) (%)
0	—	—	7	17
1	—	0,5	19	23
2	20,5	8,9	20	34
3	27,5	42,4	29	50
≥ 4	67,8	48,2	49	68
Prevalencia de EGA	34	38	30	37

*Se asigna un punto por cada uno de los criterios siguientes: antecedente de temperatura $>38^{\circ}\text{C}$, ausencia de tos, adenopatía cervical anterior dolorosa a la palpación, tumefacción o exudados en las amígdalas, y edad 3-14 años. Obsérvese que la puntuación de Centor carece solo del criterio de edad. El valor predictivo positivo se refiere a la proporción de pacientes con EGA documentado con la prueba de detección rápida de antígenos o con cultivo de exudado faríngeo.

prueba inicial para detectar EGA o como prueba de confirmación cuando la PDRA es negativa. Al contrario que el hemocultivo y las PDRA, las pruebas moleculares pueden no tener sesgo de espectro, es decir, aunque la sensibilidad de la prueba es muy elevada, es independiente de la probabilidad previa de que un EGA sea la causa de la enfermedad (utilizando los síntomas y signos, y la puntuación de McIsaac), lo que incrementa la posibilidad de identificar un portador crónico de EGA que realmente tiene una enfermedad intercurrente no debida a EGA (se comenta más adelante). Sin embargo, la capacidad de estas pruebas independientes de ofrecer un resultado definitivo en menos de 1 hora hace que sean atractivas (hay una prueba que tarda menos de 15 minutos); la posibilidad de realizar un frotis a un niño sintomático, pedirle que espere o enviarlo a su domicilio, y prescribir por vía electrónica un antibiótico cuando la prueba sea positiva puede acelerar el inicio del tratamiento y la vuelta posterior al colegio y a sus actividades. Todavía no está clara la utilidad de las pruebas moleculares en el diagnóstico de la faringitis por EGA por tres problemas: 1) son tan sensibles que pueden llevar al tratamiento innecesario demás pacientes portadores de lo que normalmente se realizaría con PDRA y/o cultivo; 2) salvo que se siga una técnica rigurosa, pueden ser propensas a la contaminación con ADN de EGA exógenos procedentes de otros frotis, un problema importante en la consulta del médico cuando estas pruebas las realiza personal sin formación como técnico de laboratorio, y 3) son mucho más caras que el cultivo faríngeo.

El estudio de bacterias distintas a EGA se realiza con poca frecuencia, y se debe reservar a pacientes con síntomas persistentes y síntomas indicativos de faringitis bacteriana específica distinta a EGA, por ejemplo cuando se sospecha infección gonocócica o abuso sexual. Hacen falta medios de cultivo especiales y una incubación prolongada para detectar *A. haemolyticum*. Un hemograma completo con muchos linfocitos atípicos y una prueba de aglutinación de mononucleosis en portaobjetos positiva pueden ayudar a confirmar un diagnóstico clínico de mononucleosis infecciosa por el VEB. A menudo no se dispone de cultivos víricos, y generalmente son demasiado costosos y lentos como para tener utilidad clínica. La PCR es más rápida, y el estudio mediante PCR multiplex (panel de virus respiratorios) para patógenos respiratorios puede identificar diversos virus y bacterias en pocas horas. Esto puede ser útil para determinar las necesidades de aislamiento en pacientes hospitalizados, determinar el pronóstico del paciente y con fines epidemiológicos, aunque al no haber tratamiento específico para la mayoría de las infecciones víricas, este estudio habitualmente no es necesario o útil. De hecho, puede ser difícil interpretar estas pruebas salvo que el paciente tenga síntomas o signos característicos de un patógeno específico.

TRATAMIENTO

No se dispone de tratamiento específico para la mayoría de las faringitis víricas. Sin embargo, el tratamiento sintomático inespecífico puede ser una parte importante del plan terapéutico general. Un antipirético/analgésico oral (paracetamol o ibuprofeno) puede aliviar la fiebre y el dolor de la faringitis. Los aerosoles y las pastillas con anestésicos (generalmente contienen benzocaína, fenol o mentol) pueden producir alivio local en los niños en los que su uso sea adecuado en relación con su desarrollo. En ocasiones se utilizan corticoesteroides sistémicos en niños con datos de obstrucción de las vías respiratorias superiores por la mononucleosis. Aunque los corticoesteroides se utilizan con frecuencia en adultos con faringitis, no hay estudios a gran escala con datos de seguridad y eficacia en niños. *No se pueden recomendar los corticoesteroides para el tratamiento de la mayoría de las faringitis pediátricas.*

El tratamiento antibiótico de la faringitis bacteriana depende del microorganismo identificado. De acuerdo con los datos de susceptibilidad *in vitro*, a menudo se propone la penicilina oral en pacientes con aislados de estreptococos del grupo C, y se recomienda eritromicina oral en pacientes con *A. haemolyticum*, pero se desconoce la utilidad clínica de este tratamiento.

La mayoría de los episodios de faringitis por EGA no tratados se resuelve sin complicaciones en varios días, aunque el tratamiento antibiótico temprano acelera la recuperación clínica en 12-24 horas y también reduce las complicaciones supurativas de la faringitis por EGA, como el absceso periamigdalino y la adenitis cervical. *La principal indicación y finalidad del tratamiento antibiótico es la prevención de la fiebre reumática aguda (FRA);* es muy eficaz cuando se inicia en los 9 días siguientes al inicio de la enfermedad. El tratamiento antibiótico no previene la glomerulonefritis postestreptocócica aguda (GNPEA). No se debe retrasar el tratamiento antibiótico en niños con faringitis sintomática y positividad de las pruebas para detectar EGA. Se puede iniciar el tratamiento antibiótico empírico cuando hay un diagnóstico clínico de escarlatina, cuando un niño sintomático tenga un contacto en el hogar con un caso documentado de faringitis estreptocócica, o cuando haya antecedentes de FRA en el paciente o en un familiar, aunque se debe realizar una prueba diagnóstica para confirmar la presencia de EGA, y se deben suspender los antibióticos si no se identifican EGA.

Se dispone de diversos antimicrobianos eficaces en la faringitis por EGA (**tabla 409.4**). Los estreptococos del grupo A son siempre sensibles a la penicilina y a todos los demás antibióticos β-lactámicos. La penicilina es económica, tiene un espectro de actividad estrecho y produce pocos efectos adversos. A menudo se prefiere la amoxicilina en niños por su sabor, por estar disponible en forma de comprimidos masticables y jarabe, y por la comodidad de la administración única diaria. La duración del tratamiento con penicilina y amoxicilina orales es de 10 días. Una dosis intramuscular

Tabla 409.4 Tratamiento recomendado de la faringitis estreptocócica aguda

LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES			
	PESO <27 kg	PESO ≥27 kg	DURACIÓN
Amoxicilina	50 mg/kg una vez al día (máximo 1.000 mg)		Oral 10 días
Penicilina V	250 mg 2 veces/día	500 mg 2 veces/día	Oral 10 días
Penicilina G benzatina	600.000 unidades	1,2 millones de unidades	i.m. Una vez
Penicilina G benzatina + penicilina G procaína	900.000 unidades + 300.000 unidades	900.000 unidades + 300.000 unidades	i.m. Una vez
PACIENTES ALÉRGICOS A LA PENICILINA			
	DOSIS ORAL	FRECUENCIA	DURACIÓN
Cefalosporinas*	Varía con el fármaco elegido		10 días
Eritromicina			
Etilsuccinato Estolato	40 mg/kg/día hasta 1.000 mg/día 20-40 mg/kg/día hasta 1.000 mg/día	2 veces/día 2 veces/día	10 días 10 días
Clarithromicina	15 (mg/kg)/día hasta 500 mg/día	2 veces/día	10 días
Azitromicina†	12 mg/kg el día 1; 6 mg/kg los días 2-5	1 vez/día	5 días
Clindamicina	20 (mg/kg)/día hasta 1,8 g/día	3 veces/día	10 días

*Se prefieren las cefalosporinas de primera generación; la dosis y la frecuencia varían de unos fármacos a otros. No se deben utilizar en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad inmediata (anafilácticas) a la penicilina o a otros antibióticos β-lactámicos.

†La dosis máxima es 500 mg el primer día y 250 mg los días posteriores.

única de penicilina benzatina, o una combinación de penicilina G benzatina y procaina, es eficaz y garantiza el cumplimiento. No es necesario el estudio de seguimiento del EGA después de finalizar el tratamiento, y no se recomienda salvo que reaparezcan los síntomas.

Los pacientes alérgicos a las penicilinas pueden recibir un ciclo de 10 días de una cefalosporina de espectro estrecho de primera generación (cefalexina o cefadroxilo) si la reacción previa a la penicilina no fue una reacción de hipersensibilidad inmediata de tipo I. Frecuentemente se trata a los pacientes alérgicos a la penicilina durante 10 días con eritromicina, claritromicina o clindamicina, o durante 5 días con azitromicina.

El mayor uso de macrólidos y de otros antibióticos relacionados por diversas infecciones, especialmente el azalido, eritromicina, se asocia a mayor prevalencia de resistencia del EGA a estos fármacos en muchos países. Aproximadamente el 5% de los EGA en Estados Unidos, y más del 10% en Canadá, son resistentes a los macrólidos (la resistencia a los macrólidos incluye la resistencia a los azalídos), aunque hay una elevada variación local en ambos países. La incidencia es mucho mayor en muchos países europeos y asiáticos. Algunas cepas de EGA resistentes a macrólidos también son resistentes a clindamicina. Aunque no es un problema importante para el tratamiento de la faringitis, la resistencia a la clindamicina puede ser importante en el tratamiento de las infecciones invasivas por EGA. El uso de los macrólidos y de otros antibióticos relacionados se debe restringir a los pacientes que no puedan recibir de manera segura un β -lactámico por faringitis por EGA. **No** se deben utilizar tetraciclinas, fluoroquinolonas o sulfonamidas para tratar la faringitis por EGA.

PORTADORES CRÓNICOS DE ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A

Los portadores de estreptococos son pacientes que siguen albergando EGA en la faringe a pesar de un tratamiento antibiótico correcto o cuando se encuentran bien. Tienen pocos datos, o ninguno, de una respuesta inmunitaria contra el microorganismo. Se desconoce la patogenia del estado de portador crónico; seguramente no se relaciona con la resistencia a penicilinas ni con el incumplimiento del tratamiento, y hay pocas pruebas directas que respalden el concepto de copatogenicidad (presencia de organismos productores de β -lactamasas en la faringe). El estado de portador generalmente plantea poco riesgo a los pacientes y a sus contactos, aunque puede introducir confusión en el estudio de episodios posteriores de faringitis. Un niño que está colonizado de forma crónica por EGA (portador de estreptococos) puede tener un resultado positivo para EGA si se obtiene cuando se evalúa al niño por una faringitis que realmente está causada por una infección vírica. Los pacientes con faringitis de repetición con pruebas positivas generan ansiedad en sus familias y sus médicos. Habitualmente no es necesario intentar eliminar el estado de portador crónico. Por el contrario, se debe evaluar y tratar la faringitis clínica independientemente del estado de portador crónico, utilizando criterios clínicos para determinar la necesidad de realizar pruebas, tratando a los pacientes con positividad de las pruebas de la manera habitual y evitando los antibióticos en los pacientes que tengan pruebas negativas. Este abordaje a menudo requiere mucho esfuerzo para tranquilizar al paciente y a su familia de que el estado de portador crónico no es un riesgo significativo para la salud. La opinión de expertos sugiere que se podría intentar la erradicación en circunstancias seleccionadas: un brote comunitario de FRA o GNPEA; antecedentes personales o familiares de FRA; un brote de faringitis por EGA en una comunidad cerrada o semicerrada, una residencia de ancianos o un centro sanitario; episodios repetidos de faringitis sintomática por EGA en una familia con diseminación en «pelota de ping-pong» entre los familiares a pesar de un tratamiento correcto; cuando se plantea la amigdalectomía por el estado de portador crónico o por faringitis estreptocócica recurrente; y en caso de ansiedad extrema e intratable relacionada con el estado de portador de EGA («estreptofobia») entre los familiares. La clindamicina administrada por vía oral durante 10 días es un tratamiento eficaz (20 mg/kg/día divididos en 3 dosis; dosis en el adulto: 150-450 mg 3 veces/día). También se ha utilizado amoxicilina-clavulanato (40 mg de amoxicilina/kg/día hasta 2.000 mg de amoxicilina/día dividido en 3 dosis diarias durante 10 días) y 4 días de rifampicina oral (20 mg/kg/día hasta 600 mg divididos en 2 dosis) más penicilina benzatina intramuscular una vez o penicilina oral durante 10 días (la rifampicina se inicia el primer día de tratamiento con penicilina).

FARINGITIS RECURRENTE

La verdadera faringitis recurrente por EGA puede producirse por varios motivos: reinfección por el mismo tipo M si no se han desarrollado anticuerpos específicos de tipo, cumplimiento inadecuado del tratamiento antibiótico oral, resistencia a macrólidos si se utiliza un macrólido para el tratamiento, o infección por un nuevo tipo M. Lamentablemente, el médico no dispone de la determinación del tipo M del EGA en la infección aguda. El tratamiento con penicilina benzatina intramuscular elimina el incumplimiento del tratamiento. Las recurrencias aparentes pueden representar una faringitis de otra causa en presencia de un estado de portador de estreptococos. El estado de portador crónico de EGA es particularmente probable si la enfermedad es leve y por lo demás no es típica de una faringitis por EGA.

La amigdalectomía puede reducir la incidencia de faringitis durante 1-2 años en niños con episodios frecuentes de faringitis documentada (≥ 7 episodios el año previo o ≥ 5 cada uno de los 2 años previos, o ≥ 3 cada uno de los 3 años previos). Sin embargo, la frecuencia de las faringitis (por EGA y por otros microorganismos) generalmente disminuye a lo largo del tiempo. Dos años después de la amigdalectomía, la incidencia de faringitis en niños con afectación grave es similar en aquellos a los que se ha realizado la amigdalectomía y aquellos a los que no se ha realizado. Pocos niños tienen una enfermedad tan grave, y la escasa utilidad clínica de la amigdalectomía en la mayoría se debe sopesar con los riesgos de la anestesia y la cirugía. *Un antecedente no documentado de faringitis recurrente es una base inadecuada para recomendar la amigdalectomía.*

La faringitis recurrente por EGA es raras veces, o nunca, un signo de un trastorno inmunitario. Sin embargo, la faringitis recurrente puede formar parte de una fiebre recurrente o un síndrome autoinflamatorio, como el síndrome FPEAFA. Puede producirse faringitis prolongada (>1 semana) en la mononucleosis infecciosa y el síndrome de Lemierre, aunque también sugiere la posibilidad de otro trastorno como neutropenia, síndrome febril recurrente o enfermedad autoinmunitaria como LES o EII. En estos casos la faringitis sería uno de los diversos hallazgos clínicos que en conjunto sugerirían el diagnóstico subyacente.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Las infecciones víricas del tracto respiratorio pueden predisponer a las infecciones bacterianas del oído medio y a la sinusitis bacteriana. Las complicaciones de la faringitis por EGA incluyen complicaciones supurativas locales como absceso parafaríngeo y enfermedades no supurativas posteriores como FRA, GNPEA, artritis reactiva postestreptocócica, y posiblemente TNAPAS (trastornos neuropsiquiátricos autoinmunitarios pediátricos asociados a estreptococos) (a veces denominados SNAI [síntomas neuropsiquiátricos agudos infantiles] o SNAP [síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo pediátrico], reconociendo que muchas infecciones distintas a EGA pueden predisponer a estos síndromes).

PREVENCIÓN

Se están desarrollando vacunas dirigidas a prevenir las infecciones por diversos virus (p. ej., VRS) y EGA. Una vacuna recombinante multivalente frente a distintos tipos M de EGA utiliza las porciones terminales de diversas proteínas M para aprovechar su capacidad inmunogénica. Otras vacunas contra el EGA se basan en epítopos más conservados, a fin de evitar la necesidad de hacer coincidir la vacuna con los tipos M prevalentes en una comunidad o una población a tratar. Ninguna de las vacunas en investigación frente al EGA está próxima a su autorización o a su uso. Un reciente estudio exhaustivo de la respuesta inmunitaria a la infección faríngea por EGA durante la infancia plantea dudas sobre la mejor forma de diseñar vacunas eficaces. Esto se complica por la variedad de situaciones clínicas y de síndromes clínicos asociados al EGA y la necesidad de determinar los beneficios clínicos previstos de la vacunación. La profilaxis antimicrobiana con penicilina oral a diario previene las infecciones recurrentes por EGA, aunque se recomienda solo para prevenir las recurrencias de la FRA.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 410

Absceso retrofaríngeo, absceso faríngeo lateral (parafaríngeo) y celulitis/absceso periamigdalino

Diane E. Pappas y J. Owen Hendley¹

Los ganglios linfáticos retrofaríngeos y faríngeos laterales, que drenan las superficies mucosas de la vía respiratoria y del aparato digestivo superiores, se localizan en el cuello entre los espacios retrofaríngeo (que se encuentra entre la faringe y las vértebras cervicales y se extiende hacia el mediastino superior) y faríngeo lateral (limitado por la faringe en su parte medial, por la vaina carotídea en su parte posterior y por los músculos de la apófisis estiloides en la parte lateral). Los ganglios linfáticos de los espacios cervicales profundos están intercomunicados, lo que permite que las bacterias de una celulitis o un absceso ganglionar puedan pasar a los demás ganglios de estas regiones profundas del cuello. Se produce así una infección de los ganglios secundaria a la extensión de una infección localizada en la orofaringe. Los **abscesos retrofaríngeos** se pueden deber a traumatismo penetrante en la orofaringe, infección dental u osteomielitis vertebral. Una vez infectados, los ganglios evolucionan en tres fases: *celulitis*, *flemón* y *absceso*. La infección de los espacios retrofaríngeo y faríngeo lateral puede causar una afectación de la vía respiratoria o una mediastinitis posterior, lo que hace esencial el diagnóstico precoz. Utilizando un análisis de una base de datos nacional de 2009, se estima que su incidencia es 4,6 por cada 100.000 niños en Estados Unidos.

ABSCESO RETROFARÍNGEO Y FARÍNGEO LATERAL

Los **abscesos retrofaríngeos** son más frecuentes en menores de 3-4 años; como los ganglios retrofaríngeos involucionan después de los 5 años, esta infección es mucho menos frecuente en niños mayores y adultos. En Estados Unidos, la formación de abscesos tiene lugar sobre todo en invierno y a principios de primavera. Los niños padecen este trastorno con más frecuen-

cia que las niñas, y aproximadamente dos tercios de los pacientes tienen antecedentes de infección ótica, nasal o faríngea reciente.

Las manifestaciones clínicas de los abscesos retrofaríngeos son inespecíficas y consisten en fiebre, irritabilidad, reducción de la ingesta por vía oral y babeo. También se puede observar rigidez de cuello, negativa a moverlo o torticollis. El niño que ya habla podría referir dolor de garganta y de cuello. Otros signos son voz apagada, estridor y dificultad respiratoria, e incluso apnea obstructiva del sueño. La exploración física puede poner de manifiesto un abultamiento en la pared faríngea posterior, pero este aparece en menos del 50% de los lactantes con un absceso retrofaríngeo. También puede aparecer una linfadenopatía cervical. Los abscesos faríngeos laterales suelen cursar con fiebre, disfagia y un abultamiento prominente de la pared posterior de la faringe, que a veces se acompaña de desplazamiento medial de la amigdala.

El diagnóstico diferencial lo integran la epiglotitis aguda y la aspiración de cuerpos extraños. En un niño pequeño con una capacidad limitada para mover el cuello también se debe descartar meningitis. Otros diagnósticos diferenciales son linfoma, hematomas y osteomielitis vertebral.

La incisión y el drenaje y cultivo de un ganglio abscesificado permite realizar un diagnóstico definitivo, pero la tomografía computarizada (TC) puede resultar útil para identificar un posible absceso retrofaríngeo, faríngeo lateral o parafaríngeo (figs. 410.1 y 410.2). Con la TC se pueden identificar y localizar de forma precisa las infecciones profundas del cuello, pero solo es capaz de detectar con exactitud la formación de abscesos en el 63% de los pacientes. Las radiografías de partes blandas del cuello durante la inspiración y con el cuello en extensión pueden mostrar ensanchamiento del espacio retrofaríngeo o un nivel hidroáereo en su interior. La TC con contraste puede mostrar una zona clara central, un refuerzo con contraste en forma de anillo o un aspecto festoneado de las paredes del ganglio. Se cree que el festoneado de la pared del absceso es un hallazgo tardío y predice la formación del absceso.

Las infecciones retrofaríngeas y faríngeas laterales suelen ser polimicrobianas, y entre los patógenos responsables se encuentran estreptococos del grupo A (v. cap. 210), bacterias anaerobias orofaringeas (v. cap. 240) y *Staphylococcus aureus* (v. cap. 208.1). En niños menores de 2 años ha habido un aumento de la incidencia de absceso retrofaríngeo, particularmente por *S. aureus*, incluyendo cepas resistentes a meticilina. Se puede identificar una mediastinitis en la TC de algunos de estos pacientes. Otros patógenos son *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* y *Mycobacterium avium-intracellulare*.

Las opciones terapéuticas incluyen antibioterapia intravenosa asociada o no a drenaje quirúrgico. Se puede usar con éxito una cefalosporina de tercera generación combinada con ampicilina-sulbactam o clindamicina, que cubre anaerobios. La creciente prevalencia de *S. aureus* resistente a meticilina puede influir en el tratamiento antibiótico empírico. Se ha demostrado que más del 50% de los niños con un absceso retrofaríngeo o faríngeo lateral identificado en la TC se pueden tratar sin necesidad de

¹Fallecido

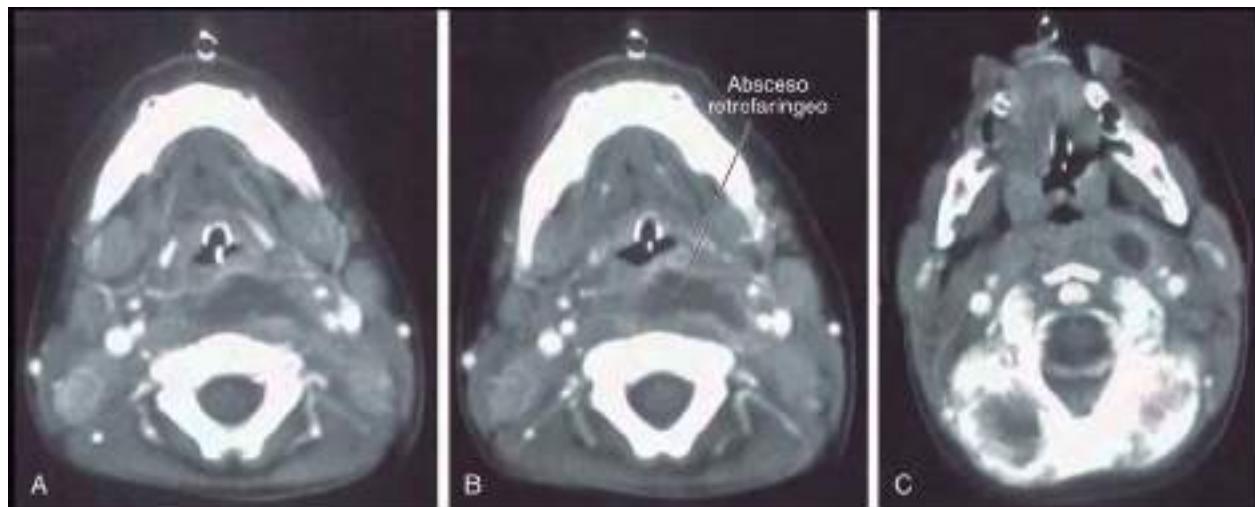


Fig. 410.1 TC de un absceso retrofaríngeo. **A**, Corte de TC al nivel de la epiglotis. **B**, Cortes secuenciales de TC que muestran una lesión con refuerzo periférico. **C**, Secuencia adicional de cortes de TC que muestra la extensión inferior de la lesión. (De Philpott CM, Selvadurai D, Banerjee AR: Paediatric retropharyngeal abscess, J Laryngol Otol 118:925, 2004.)

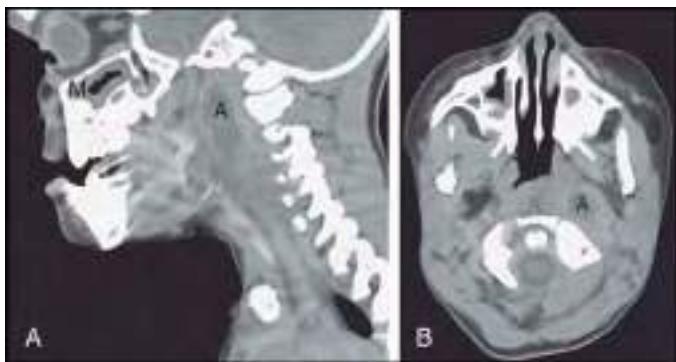


Fig. 410.2 TC de un absceso parafaríngeo en un niño de 3 años. **A**, Corte sagital que muestra el absceso parafaríngeo (A) y tumefacción de la mucosa (M) del seno maxilar. **B**, Corte transversal del absceso parafaríngeo (A).

drenaje quirúrgico; cuanto mayor sea el niño, más probable es que el tratamiento antimicrobiano solo consiga resolver el absceso. Este drenaje será necesario en los pacientes con dificultad respiratoria o que no mejoran tras la antibioterapia intravenosa. Se desconoce cuál es la duración óptima del tratamiento; el ciclo de tratamiento habitual es antibioterapia intravenosa durante varios días, y cuando el paciente empieza a mejorar habitualmente se inicia la antibioterapia oral.

Las complicaciones de los **abscesos retrofaríngeos** y faríngeos laterales incluyen obstrucción importante de la vía respiratoria superior, rotura que causa neumonía por aspiración y extensión al mediastino. También se pueden producir casos de tromboflebitis de la vena yugular interna y erosión de la vaina de la arteria carótida.

Una infección infrecuente, pero característica, del espacio parafaríngeo es la **enfermedad de Lemierre**, en la cual la infección orofaríngea se extiende hasta causar tromboflebitis de la vena yugular interna y abscesos pulmonares sépticos (fig. 410.3). El microorganismo responsable es *Fusobacterium necrophorum*, una bacteria anaerobia que forma parte de la flora orofaringea. La presentación típica es un adolescente o un adulto joven sano que refiere antecedentes de faringitis reciente y que presenta una enfermedad grave con fiebre, hipoxia, taquipnea y dificultad respiratoria. La radiografía de tórax muestra múltiples nódulos cavitados, con frecuencia bilaterales, y muchas veces asociados a derrame pleural. Los hemocultivos pueden ser positivos. El tratamiento consiste en antibioterapia intravenosa prolongada con penicilina o cefoxitina, y puede ser necesario el drenaje quirúrgico de los abscesos metastásicos extrapulmonares (v. caps. 409 y 411).

CELULITIS Y/O ABSCESO PERIAMIGDALINO

La celulitis y el absceso periamigdalinos son relativamente más frecuentes que las infecciones profundas del cuello y se producen por invasión bacteriana de la cápsula amigdalina, lo que determina una celulitis y/o formación de abscesos en los tejidos que la rodean. El típico paciente con un absceso periamigdalino es un adolescente con antecedentes recientes de faringoamigdalitis aguda. Las manifestaciones clínicas son dolor de garganta, fiebre, trismo, voz apagada y confusa, y disfagia. La exploración física pone de manifiesto un abultamiento asimétrico de la amígdala con desplazamiento de la túnica. Este aumento de tamaño asimétrico tiene valor diagnóstico, pero en ocasiones se ve mal por el trismo. La TC es útil para identificar el absceso, pero recientes estudios pequeños en adultos y niños han demostrado que se puede utilizar la ecografía para diferenciar el absceso periamigdalino de la celulitis periamigdalina y evitar la exposición a la radiación, además de la necesidad de sedación que a menudo conlleva la TC en los niños. Los patógenos más frecuentes son estreptococos del grupo A y anaerobios orofaríngeos mixtos; habitualmente en la aspiración con aguja se aislan más de cuatro bacterias por absceso.

El tratamiento consiste en drenaje quirúrgico y antibioterapia eficaz frente a estreptococos del grupo A y anaerobios. El drenaje quirúrgico se puede hacer mediante aspiración con aguja, incisión y drenaje o mediante amigdalectomía. La aspiración con aguja se puede realizar en la parte superior, media o inferior de la amígdala para localizar el absceso. Se puede utilizar la ecografía intrabucal para diagnosticar y guiar la aspiración con aguja de un absceso periamigdalino. Cuando el paciente no colabora se puede realizar bajo anestesia general. Aproximadamente el 95% de los abs-



Fig. 410.3 TC de la enfermedad de Lemierre. **A**, TC que muestra infiltrados pulmonares con aspecto nodular (flecha). **B**, TC del cuello que muestra trombosis de la vena yugular interna derecha (flecha). (De Plymyer MR, Zoccola DC, Tallarita G: An 18 year old man presenting with sepsis following a recent pharyngeal infection, Arch Pathol Lab Med 128:813, 2004. Reproducida con autorización de Archives of Pathology & Laboratory Medicine. Copyright 2004. College of American Pathologists.)

cesos periamigdalinos se resuelve tras la punción y la antibioterapia, aunque en un pequeño porcentaje de los pacientes hay que repetir la punción con aspiración. El 5% de los pacientes en los que el absceso no se resuelve tras la aspiración necesita una incisión y drenaje. La amigdalectomía se debe plantear en los pacientes que no mejoran a las 24 horas de antibioterapia y aspiración, que tienen antecedentes de absceso periamigdalino o amigdalitis de repetición o complicaciones de un absceso periamigdalino. La complicación más peligrosa, aunque sea rara, es la rotura del absceso con la consiguiente neumonitis por aspiración. Existe un riesgo del 10% de recidiva del absceso periamigdalino.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 411

Amígdalas y adenoides

Ralph F. Wetmore

ANATOMÍA

El anillo de Waldeyer (el tejido linfático que rodea los orificios de entrada de las cavidades nasal y oral en la faringe) incluye las amígdalas palatinas, la amígdala faríngea o adenoides, el tejido linfático que rodea al orificio de la trompa de Eustaquio en las paredes laterales de la nasofaringe, la amígdala lingual en la base de la lengua y el tejido linfático difuso localizado en toda la faringe, sobre todo detrás de los pilares faríngeos y en la pared posterior.

La *amígdala palatina* está formada por tejido linfático localizado entre el pliegue palatoglosa (pilar amigdalino anterior) y el pliegue palatofaríngeo (pilar amigdalino posterior). Este tejido linfático está separado de los músculos faringeos que lo rodean por una gruesa cápsula fibrosa. La *adenoides* es un agregado único de tejido linfático localizado entre el tabique nasal y la pared posterior de la faringe. Está separada de las estructuras subyacentes por una delgada cápsula de tejido fibroso; la adenoides no tiene las complejas criptas existentes en las amígdalas palatinas, sino unas más sencillas. El tejido linfático de la base de la lengua forma la *amígdala lingual*, que también contiene criptas amigdalinas sencillas.

FUNCTION NORMAL

Las amígdalas y la adenoides se localizan en la zona de comunicación de la faringe con el exterior, por lo que ocupan la posición ideal para realizar la primera defensa del organismo frente a las sustancias extrañas. La función de las amígdalas y la adenoides en la inmunidad es inducir la inmunidad secretora y regular la producción de inmunoglobulinas secretoras. Unas profundas hendiduras dentro del tejido amigdalino forman las criptas amigdalinas, que están revestidas por epitelio pavimentoso y tienen agregados linfocíticos en su base. El tejido linfático del anillo de Waldeyer presenta su máxima actividad inmunitaria entre los 4 y los 10 años de vida y disminuye tras la pubertad. La hipertrofia adenoamigdalina es máxima entre los 3 y los 6 años de edad; en la mayoría de los niños las amígdalas empiezan a involucionar después de los 8 años de edad. No se ha demostrado que se produzca ninguna alteración inmunitaria importante tras la resección de la adenoides, las amígdalas o ambas.

PATOLOGÍA

Infección aguda

La mayoría de los episodios de faringoamigdalitis aguda son de origen vírico (v. cap. 409). La causa más frecuente de infección faríngea bacteriana son los estreptococos β -hemolíticos del grupo A (EBHGA) (v. cap. 210).

Infección crónica

Las amígdalas y la adenoides pueden estar infectadas de forma crónica por múltiples microorganismos, con una elevada incidencia de microorganismos productores de β -lactamasas. En esta flora contribuyen tanto gérmenes aerobios, tales como estreptococos o *Haemophilus influenzae*, como anaerobios, tales como *Peptostreptococcus*, *Prevotella* y *Fusobacterium*. En las criptas amigdalinas se pueden acumular células epiteliales descamadas, linfocitos, bacterias y otros restos, lo que causa una amigdalitis crónica. Con el tiempo estos tapones intracrípticos se pueden calcificar, dando origen a tonsilolitos. Parece que las biopelículas están implicadas en la inflamación crónica de las amígdalas.

Obstrucción de la vía respiratoria

Tanto las amígdalas como la adenoides son una causa importante de obstrucción de la vía respiratoria superior en los niños. Esta obstrucción se manifiesta habitualmente como trastornos de la respiración durante el sueño, como apnea e hipopnea obstructivas del sueño y síndrome de resistencia

de la vía respiratoria superior (v. cap. 31). Los trastornos de la respiración durante el sueño secundarios a la respiración adenoamigdalina son una causa de retraso del crecimiento (v. cap. 59).

Neoplasias amigdalinas

Un aumento rápido del tamaño de una amígdala es indicativo de un proceso maligno a dicho nivel, habitualmente un linfoma en niños.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección aguda

Los síntomas de la infección por EBHGA consisten en odinofagia, sequedad de garganta, malestar, fiebre y escalofríos, disfagia, otalgia referida, cefalea, dolores musculares e hipertrofia de los ganglios linfáticos cervicales. Entre los signos destacan sequedad de la lengua, amígdalas aumentadas de tamaño y eritematosas, exudado amigdalino o faríngeo, petequias en el paladar y aumento de tamaño y dolor a la presión en los ganglios yugulodigástricos (fig. 411.1 ; v. cap. 210).

Infección crónica

Los niños con amigdalitis crónica o críptica con frecuencia consultan con halitosis, dolor de garganta crónico, sensación de cuerpo extraño o antecedentes de expulsión de trozos de tejido de aspecto caseoso, malolientes y de mal sabor. La exploración muestra amígdalas de diversos tamaños que con frecuencia contienen abundantes restos dentro de las criptas. Los gérmenes responsables no suelen ser EBHGA.

Obstrucción de la vía respiratoria

A menudo se puede realizar el diagnóstico de obstrucción de la vía respiratoria (v. cap. 31) mediante la exploración y la anamnesis. Entre los síntomas diurnos de obstrucción por hipertrofia amigdalina y adenoidal destaca la respiración oral crónica, la obstrucción nasal, el habla hiponasal, la hiposmia, la reducción del apetito, la falta de rendimiento escolar y, con poca frecuencia, síntomas de insuficiencia cardiaca derecha. Los síntomas nocturnos son ronquidos intensos, atragantamiento, boqueo para respirar, apneas francas, sueño intranquilo, posturas anormales para dormir, sonambulismo, terrores nocturnos, diaforesis, enuresis y somniloquia. La exploración muestra habitualmente amígdalas grandes, aunque el tamaño absoluto podría no corresponderse con el grado de obstrucción. El tamaño del tejido adenoideo se puede valorar en una radiografía lateral de cuello o mediante fibroendoscopia. Otros signos que pueden contribuir a la obstrucción de la vía respiratoria son la presencia de un síndrome craneofacial y la hipotonía.

Neoplasia amigdalina

El incremento rápido del tamaño de una amígdala, sobre todo si se asocia a signos sistémicos como sudoración nocturna, fiebre, pérdida de peso o adenopatías, es muy indicativo de neoplasia maligna. También se debe tener en cuenta este diagnóstico cuando el aspecto macroscópico de la amígdala sea anormal. Se identificaron 54 neoplasias malignas en 54.901 pacientes a los que se realizó una amigdalectomía (prevención



Fig. 411.1 Faringoamigdalitis. Este frecuente síndrome tiene diversos patógenos causales y un amplio espectro de gravedad. **A**, El eritema amigdalino y faríngeo difuso que se ve aquí es un hallazgo inespecífico que puede estar producido por diversos patógenos. **B**, Este intenso eritema, que se ve asociado a aumento agudo del tamaño de las amígdalas y petequias en el paladar es muy indicativo de infección por estreptococos β -hemolíticos del grupo A, aunque otros patógenos pueden producir estos hallazgos. **C**, Este cuadro de amigdalitis exudativa se ve la mayoría de las veces en infecciones por estreptococos del grupo A o por el virus de Epstein-Barr. (**B**, por cortesía de Michael Sherlock, MD, Lutherville, MD.) (De Yellon RF, McBride TP, Davis HW: Otolaryngology. En Zitelli BJ, Davis HW, editors: Atlas of pediatric physical diagnosis, ed 4, Philadelphia, 2002, Mosby, p. 852.)

del 0,087%); todas las neoplasias malignas menos seis se habían sospechado en el preoperatorio debido a los datos anatómicos que, a su vez, resultaban sospechosos.

TRATAMIENTO

Tratamiento médico

El tratamiento de la faringoamigdalitis aguda se comenta en el capítulo 409, y el tratamiento antibiótico del EBHGA se aborda en el capítulo 210. Como algunos copatógenos, como estafilococos o anaerobios, pueden producir β-lactamasas que inactivan la penicilina, puede ser mejor emplear cefalosporinas o clindamicina como tratamiento de las infecciones crónicas de la faringe. Los tonsilolitos y los restos se pueden comprimir manualmente con un aplicador con punta de algodón o con un chorro de agua. Las criptas amigdalinas con infección crónica se pueden cauterizar con nitrato de plata.

Amigdalectomía

La amigdalectomía sola se realiza la mayoría de las veces por faringoamigdalitis recurrente o crónica. Se ha demostrado que la amigdalectomía disminuye de forma eficaz el número de infecciones y los síntomas de la amigdalitis crónica, como halitosis, dolores de garganta crónicos o repetidos y linfadenitis cervical recurrente en pacientes graves. En casos de amigdalitis críptica resistente, la amigdalectomía puede ser curativa. Aunque es raro en niños, la amigdalectomía puede estar indicada para realizar una biopsia de una hipertrrofia unilateral de amígdala y descartar una neoplasia, o para tratar una hemorragia recidivante originada en los vasos amigdalinos superficiales. No se ha demostrado que la amigdalectomía sea más útil que el tratamiento conservador en niños con síntomas leves ni en los que tienen infecciones graves 2 años después de la cirugía.

Existen grandes variaciones en las tasas de cirugía en niños en diferentes países: 144 por 10.000 en Italia, 115 por 10.000 en los Países Bajos, 65 por 10.000 en Inglaterra y 50 por 10.000 en Estados Unidos. Las tasas son generalmente mayores en niños que en niñas. Puede que estas variaciones disminuyan con la publicación de guías de práctica clínica. El grupo de

trabajo de práctica clínica de la American Academy of Otolaryngology (AAO)-Head and Neck Surgery ha publicado directrices de práctica clínica basadas en pruebas sobre la amigdalectomía en niños en 2019 (tabla 411.1). En la tabla 411.2 se ilustran las diferencias y las similitudes entre estas directrices y las de otros importantes grupos profesionales de todo el mundo. Las directrices de 2019 recomiendan la vigilancia expectante para detectar infecciones faríngeas recurrentes si ha habido <7 episodios en el año previo, <5 episodios/año en los 2 años previos, o <3 episodios/año en los 3 años previos.

Adenoidectomía

La adenoidectomía sola puede estar indicada como tratamiento de infecciones nasales crónicas (adenoiditis crónica), infecciones sinusales crónicas que no responden al tratamiento médico y episodios de otitis media aguda de repetición, incluso en niños con tubos de timpanostomía que tienen otorrea recurrente. La adenoidectomía puede ser útil en los niños con otitis media crónica o de repetición con derrame. La adenoidectomía sola puede ser curativa como tratamiento de la obstrucción nasal, la respiración oral crónica y los ronquidos nocturnos secundarios a un trastorno respiratorio durante el sueño. También puede estar indicada en niños en los que se sospeche que la obstrucción de las vías respiratorias superiores pueda causar un trastorno del desarrollo craneofacial o alteraciones de la oclusión dental.

Amigdalectomía y adenoidectomía

Los criterios para realizar amigdalectomía y adenoidectomía combinadas en las infecciones de repetición son los mismos que para la amigdalectomía sola. La otra indicación importante para realizar ambos procedimientos juntos es la obstrucción de la vía respiratoria superior secundaria a hipertrrofia amigdalina y adenoidal que causa trastornos respiratorios durante el sueño, retraso del crecimiento, trastornos del desarrollo craneofacial o de la oclusión, trastornos del lenguaje o, raras veces, *cor pulmonale*. Una elevada proporción de niños con retraso del crecimiento en el contexto de la hipertrrofia adenoamigdalina que produce un trastorno del sueño tienen una aceleración significativa del crecimiento después de la adenoidoamigdalectomía.

COMPLICACIONES

Glomerulonefritis postestreptocócica y fiebre reumática aguda

Las dos complicaciones más importantes de las infecciones por EBHGA no tratadas son glomerulonefritis postestreptocócica y fiebre reumática aguda (v. caps. 537.4 y 210).

Infección periamigdalina

Las infecciones periamigdalinas pueden ser celulitis o abscesos fracos en la región superior y lateral a la cápsula amigdalina (v. cap. 409). Estas infecciones se suelen producir en niños con antecedentes de infecciones amigdalinas de repetición y son polimicrobianas, con aerobios y anaerobios. Los síntomas iniciales son dolor de garganta unilateral, otalgia referida, babeo y trismo. La amígdala afectada está desplazada en sentido caudal y medial por la tumefacción del pilar amigdalino anterior y el paladar. El diagnóstico de absceso puede confirmarse con TC o mediante aspiración con aguja, y el contenido se debe remitir para cultivo.

Infección del espacio retrofaríngeo

Las infecciones del espacio retrofaríngeo se producen en los ganglios linfáticos que drenan la orofaringe, la nariz y la nasofaringe (v. cap. 410).

Infección del espacio parafaríngeo

Las infecciones amigdalinas se pueden extender al espacio parafaríngeo y causar fiebre, dolor y rigidez del cuello y signos de tumefacción de la pared lateral de la faringe y el cuello en el lado afectado. El diagnóstico se confirma con TC con contraste, y el tratamiento incluye antibioterapia intravenosa e incisión externa y drenaje si la TC confirma el absceso (v. cap. 410). La tromboflebitis séptica de la vena yugular, el **síndrome de Lemierre**, se manifiesta con fiebre, malestar general, dolor y rigidez cervicales y dificultad respiratoria debida a múltiples embolias sépticas, y es una complicación de una infección odontógena o del espacio parafaríngeo causada por *Fusobacterium necrophorum*. La mononucleosis por el virus de Epstein-Barr (v. cap. 281) coexistente puede ser un factor predisponente antes del inicio brusco de fiebre, escalofríos y dificultad respiratoria en un adolescente. El tratamiento incluye antibióticos intravenosos a dosis altas (ampicilina-sulbactam, clindamicina, penicilina o ciprofloxacino) y heparinización.

Faringoamigdalitis crónica o recurrente

Véase el capítulo 409.

*Permite la realización de una amigdalectomía en los pacientes que cumplen todos los criterios excepto el de documentación. Habitualmente se recomienda un período de observación de 12 meses antes de plantearse una amigdalectomía.

Adaptada de Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, et al: American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation. Clinical practice guideline: tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 144(1 Suppl):S8, 2011, Table 5.