

Resúmenes SIIC

● CRECIMIENTO CEREBRAL Y FUNCION COGNITIVA EN LOS NIÑOS

Southampton, Reino Unido

Las pruebas cognitivas a los 9 años se relacionaron con el perímetro cefálico a esa edad y a los 9 meses, pero no con el correspondiente a las 18 semanas de edad gestacional.

Brain 127(2):321-329, Feb 2004

Autores:

Gale CR, O'Callaghan FJ, Godfrey KM y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

MRC Environmental Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton General Hospital, Southampton, Reino Unido

Título original:

[Critical Periods of Brain Growth and Cognitive Function in Children]

Título en castellano:

Períodos Críticos de Crecimiento Cerebral y Función Cognitiva en Niños

Introducción

El desarrollo del sistema nervioso central en el hombre comienza en la etapa embrionaria y continúa durante varios años de la vida posnatal. Los eventos críticos tempranos son el cierre del tubo neural, alrededor del día 22 de vida embrionaria, y la neurogénesis, que se completa en la semana 16, mientras que las fases de la migración neuronal, la proliferación celular glial y las ramificaciones dendríticas son eventos críticos tardíos. La mielinización de las comisuras cerebrales y de los haces largos continúa en la infancia; la densidad sináptica en las cortezas cerebral y cerebelar se incrementa hasta el comienzo de la vida adulta. Si bien el retardo de crecimiento intrauterino grave se asoció con mal desempeño cognitivo posterior, no se ha aclarado si la variación en el crecimiento dentro de límites normales compromete las funciones mentales. Algunos estudios comprobaron que el coeficiente intelectual (CI) tiende a ser más alto en aquellos que tuvieron mayor peso de nacimiento, lo cual implica que el crecimiento cerebral durante la vida fetal es importante. Por otro lado, el hallazgo de que la altura y el perímetro cefálico están relacionados con el CI en adultos sugiere que el crecimiento posnatal también ejerce su influencia. Sin embargo, poco se conoce acerca de la importancia relativa del crecimiento cerebral durante los diferentes períodos del desarrollo prenatal y posnatal. El perímetro cefálico correlaciona estrechamente con el volumen del cerebro y puede utilizarse para medir el crecimiento cerebral, aunque una única medida no proporciona un completo entendimiento del desarrollo neurológico. Un niño cuyo crecimiento cerebral se mantuvo en percentilo 50 tanto en la etapa prenatal como posnatal puede tener el mismo tamaño cefálico que otro cuyo crecimiento cerebral estuvo retardado durante la gestación pero que luego experimentó un período de rápido crecimiento. Las diferentes trayectorias de crecimiento pueden reflejar distintas experiencias durante los períodos sensibles del desarrollo cerebral y, por ende, tener consecuencias diferentes en la función cognitiva posterior. Los autores investigaron si el crecimiento cerebral durante las diferentes etapas prenatales y posnatales influye sobre la función cognitiva ulterior en un grupo de niños de los cuales estuvieron disponibles los datos sobre mediciones seriadas del perímetro cefálico en la vida fetal, lactancia e infancia.

Sujetos y métodos

Los participantes de este estudio fueron niños nacidos de gestaciones únicas de mujeres blancas de 16 años o más que formaron parte de un ensayo sobre nutrición

durante el embarazo entre abril de 1992 y junio de 1993 y cuyos datos antropométricos estuvieron disponibles a las 18 semanas de gestación, al nacimiento y a los 9 meses. Se recolectó información acerca del embarazo y el parto, clase social de los padres y educación materna, mientras que en la visita de control del niño a los 9 meses se indagó sobre la alimentación del lactante y la aparición de alteraciones psicológicas maternas mediante la escala de depresión posnatal de Edimburgo (un puntaje > 12 indicó depresión posparto). En total, se siguió a 559 niños hasta la edad de 9 meses. Al aproximarse su noveno cumpleaños, se contactó a sus padres por carta. Se invitó a participar del seguimiento a 461 familias que aún residían en el área de Southampton, 226 (49%) aceptaron participar y 221 (48%) permitieron la evaluación de la función cognitiva de sus hijos. La circunferencia cefálica se había medido por ecografía fetal a las 18 semanas de gestación y, dentro de las 48 horas del nacimiento, a los 9 meses y a los 9 años, con una cinta métrica. El peso se determinó al nacimiento, a los 9 meses y a los 9 años con balanza digital; en tanto que la longitud coronilla-talón al nacimiento y a los 9 meses se midió con un pediómetro neonatal, y la estatura, a los 9 años. Se condujeron pruebas de repetibilidad interobservador regularmente durante cada fase del estudio para asegurar que las discrepancias en las mediciones realizadas por las enfermeras fueran mínimas. A los 9 años de seguimiento se evaluó la función cognitiva del niño y de su madre mediante la Escala de Inteligencia Abreviada de Wechsler, por un miembro del equipo de investigación que visitó a las familias en sus hogares. En cuanto a la metodología estadística, las mediciones antropométricas efectuadas a los 9 meses y a los 9 años se ajustaron por la edad al momento del examen y se utilizaron las tablas británicas de 1990 de referencia del peso, talla y perímetro cefálico. Las comparaciones de las medias y proporciones se realizaron por medio del análisis de varianza, pruebas t y χ^2 . Se empleó el método de regresión lineal para examinar la relación entre las medidas antropométricas expresadas en desvíos estándar (DS) y la función cognitiva, con el ajuste para otros factores. El análisis de la relación entre el perímetro cefálico a las 18 semanas de gestación y la función cognitiva se restringió a los 133 niños cuyas madres estuvieron seguras de la fecha de su última menstruación y no habían recibido anticonceptivos orales inmediatamente antes de la concepción. Debido a que las niñas tienden a tener menores medidas antropométricas que los varones, todos los modelos de regresión lineal se ajustaron por sexo.

Resultados

Los 221 niños que formaron parte del seguimiento a los 9 años no difirieron significativamente en cuanto a clase social, peso de nacimiento y media del perímetro cefálico a las 18 semanas de gestación, al nacimiento y a los 9 meses, de aquellos que no fueron seguidos o de los que se mudaron. En el análisis univariado, a los 9 años el CI fue significativamente más elevado en los niños que fueron amamantados por más de 1 mes o cuyas madres fueron de mayor edad, de clase social más alta, más educadas y con mayor CI, mientras que fue más bajo en aquellos cuyas madres presentaron depresión posparto. No se encontró una asociación significativa entre el perímetro cefálico a las 18 semanas de gestación o al nacimiento y el CI a los 9 años en el análisis de regresión lineal multivariado ajustado por sexo y edad gestacional, número de hermanos, duración del amamantamiento y edad, clase social, educación, CI y antecedentes de depresión posparto maternos. Por el contrario, hubo una relación significativa entre las mediciones de perímetro cefálico posnatal y el CI, pero no entre el CI y el peso o la talla a los 9 meses o a los 9 años. La escala global del CI a los 9 años aumentó 1.98 puntos (intervalo de confianza del 95% [IC] 0.34-3.62) por cada DS de incremento en el perímetro cefálico a los 9 meses y 2.87 puntos (IC 1.05-4.69) por cada DS de aumento en la circunferencia cefálica a los 9 años luego del ajuste por sexo, número de hermanos, duración del amamantamiento y edad, CI, educación, clase social y antecedentes de depresión posparto maternos; mientras que el CI verbal se incrementó en 1.92 puntos (IC 0.19-3.64) y 2.82 puntos (IC 0.90-4.74), respectivamente, y el CI de desempeño en 1.85 (IC 0.09-3.61) y 2.39 puntos (IC 0.35-4.43), respectivamente. En el análisis multivariado, el CI y educación maternos y la duración del amamantamiento permanecieron asociados significativamente con la

escala global del CI a los 9 años, mientras que con el CI verbal lo fueron sólo educación y CI maternos y con el CI de desempeño la duración del amamantamiento y la educación materna. El modelo de regresión lineal multivariado simultáneo de la relación entre el crecimiento cerebral durante dos períodos de vida posnatal y el CI a los 9 años evidenció que se obtuvieron puntajes más altos en la escala global del CI en los niños que experimentaron un mayor incremento en el perímetro cefálico entre el nacimiento y los 9 meses y uno posterior entre los 9 meses y los 9 años, mientras que el CI verbal se asoció con el crecimiento cefálico entre los 9 meses y 9 años y el CI de desempeño con el crecimiento en los primeros 9 meses de vida. El análisis de regresión lineal entre las características materno-familiares y el perímetro cefálico entre el nacimiento y los 9 meses y entre los 9 meses y 9 años sólo encontró una asociación significativa con el nivel de educación materna y el estado socioeconómico.

Discusión

Comentan los autores que las pruebas cognitivas a los 9 años se relacionaron con el perímetro cefálico a esa edad y a los 9 meses, pero no con el correspondiente a las 18 semanas de edad gestacional. Esto sugiere que el crecimiento cerebral posnatal es más importante que el prenatal para determinar la función cognitiva teniendo en cuenta que el perímetro cefálico se correlaciona estrechamente con el volumen cerebral. Como limitaciones a su estudio señalan que no pudieron seguir a todos los niños de la cohorte original, que los datos del perímetro cefálico sólo estuvieron disponibles para una proporción de los participantes del estudio y que la ausencia de información acerca de la naturaleza y calidad del ámbito hogareño impidieron la determinación del nivel de estimulación o el estilo de los padres en ejercer su función, factores que afectan el desarrollo intelectual. La solidez del ensayo recae en la medición longitudinal del perímetro cefálico y, de este modo, en la posibilidad de estimar la influencia del crecimiento cerebral durante los diferentes períodos del desarrollo prenatal y posnatal y la información sobre los posibles factores de confusión. En conclusión, los hallazgos de este estudio sugieren que el crecimiento cerebral posnatal es más importante que el fetal en la determinación de la función cognitiva. La inteligencia en los niños de 9 años tiende a permanecer estable en la adultez, lo que indica que maximizar el crecimiento durante la lactancia y la infancia es crucial para el logro de la capacidad cognitiva pico en la vida adulta. Es necesario investigar los mecanismos por los cuales la educación materna y el nivel socioeconómico influyen sobre el crecimiento cerebral posnatal y valorar otros factores del ámbito del niño.

Autoevaluación de Lectura

Las pruebas cognitivas realizadas en niños de 9 años se relacionaron con su perímetro cefálico medido a qué edad.

- A. A los 9 meses y a los 9 años.**
- B. A las 18 semanas de gestación y al nacimiento.**
- C. A las 18 semanas de gestación y a los 9 meses.**
- D. Al nacimiento y a los 9 años.**

Respuesta Correcta

● LOS NIÑOS CON PARÁLISIS CEREBRAL PUEDEN SER ENTRENADOS PARA SER PEATONES

Amsterdam, Países Bajos

En niños con parálisis cerebral, las diferencias de conducta en el cruce de calles pueden estar asociadas con lesiones en regiones cerebrales específicas involucradas en el procesamiento de información espacial o temporal.

Acta Paediatrica 92:1197-1204, 2003

Autores:

Te Velde AF, Salvendy GJP, Barela JA y van der Kamp J

Institución/es participante/s en la investigación:

Perceptual Motor Control: Development, Learning and Performance, Institute for Fundamental and Clinical Human Movement Sciences, Faculty of Human Movement Sciences, Vrije Universiteit, Amsterdam, Países Bajos

Título original:

[Safety in Road Crossing of Children with Cerebral Palsy]

Título en castellano:

Seguridad en el Cruce de Calle de Niños con Parálisis Cerebral

Introducción

Los niños con parálisis cerebral (PC) experimentan dificultades en actividades que para las personas no discapacitadas son hábitos. Los individuos con PC generalmente experimentan retraso en el andar y en la niñez no pueden movilizarse tan rápido como sus pares. Afortunadamente, mediante el empleo de férulas para sostener los miembros inferiores espásticos o paralizados y de bicicletas modificadas, los niños con discapacidad tienen la posibilidad de moverse de manera independiente. Sin embargo, a pesar de estos adelantos en la movilidad, se cuestiona si pueden enfrentar con seguridad situaciones en el tránsito. Se observó que niños displéjicos no pueden aumentar la velocidad de marcha cuando lo requieren. Esto podría crear situaciones peligrosas en el cruce de calles muy transitadas. Además, las anomalías en el control motor con frecuencia se asocian a deficiencias perceptuales que pueden complicar la percepción de propiedades temporales o espaciales del ambiente. Para cruzar la calle de manera segura, el individuo debe ser capaz de percibir el tiempo de llegada de los vehículos que se aproximan, que debe ser superior al tiempo que toma llegar al cordón. La información temporal respecto al tránsito que se acerca debe relacionarse con la velocidad de marcha del peatón. En la presente experiencia, los autores evaluaron si los niños con PC tienen la capacidad de percibir intervalos de tránsito seguros en el contexto del cruce de calles. Para captarlos, deben ser capaces de advertir la información que indique el tiempo de llegada de los vehículos que se aproximan, tiempo que debe especificarse en términos de su propia capacidad de desplazamiento. La experiencia permitió evaluar la capacidad básica de estos individuos para tomar decisiones seguras en el momento de cruzar una calle y las posibles diferencias respecto a pares no discapacitados.

Métodos

La muestra incluyó a 10 niños de 4 a 14 años con PC y a 10 niños no discapacitados con edades comprendidas entre los 6 y 12 años. El criterio de inclusión funcional comprendió la capacidad de caminar de manera independiente. Los casos fueron diagnosticados con hemiplejía espástica o displejía de carácter leve a moderada. En el laboratorio los autores utilizaron una calle de 20 metros de largo y 3 metros de ancho. En un extremo, designado como el cruce de peatones, se colocaron plataformas de

madera en ambos lados de la calle que representaron los cordones de las veredas. Los niños iniciaron la experiencia desde un cordón y caminaron hacia el otro extremo. Los investigadores marcaron 2 posiciones de inicio; la primera, directamente en el cordón, se utilizó para evaluar al sujeto cruzando la calle desde una posición inicial de pie (PA). La segunda posición, a 2 metros del cordón, se utilizó para estudiar el cruce desde una posición en movimiento (PB). El vehículo experimental correspondió a una bicicleta que se acercó por el lado derecho desde la perspectiva del niño. Los autores contaron con un dispositivo que dio la señal de partida, con un parte ubicada en la posición de inicio del vehículo. Cuando el rodado pasó esta parte, desplazó a un brazo móvil, que encendió una luz ubicada en el lado izquierdo del niño y que simultáneamente produjo un movimiento en un marcador unido a la segunda parte del aparato. Esta fue la señal para comenzar a mirar hacia la bicicleta y juzgar si cruzar o no. La distancia entre el paso de peatones y el brazo del dispositivo fue definida como la distancia de inicio del vehículo. Un sistema registró la posición tridimensional de un marcador en la espalda del niño y del marcador en el dispositivo de inicio. Una cámara de video registró la conducta del participante, la bicicleta y la cantidad de pruebas. Para la PA, el niño se ubicó en el borde de la calle en el cordón mirando hacia la luz en el lado izquierdo. El rodado se colocó al inicio de la calle, en el lado derecho, y comenzó a moverse hacia el paso de peatones. El registro de información se inició antes de que la bicicleta pasara el lugar en donde se ubicó la primera parte del dispositivo. Cuando el vehículo tocó el brazo del dispositivo, la luz se prendió y los niños pudieron verlo. Desde esta posición, se les instó a que cruzaran cuando pudieran hacerlo. En la PB, los niños se pararon a 2 metros del cordón. Comenzaron a caminar inmediatamente cuando la luz se prendió y se les instó a que cruzaran cuando fuera posible. Los participantes completaron 8 pruebas en ambas posiciones. El tiempo de acercamiento de la bicicleta fue manipulado mediante la variación de la distancia inicial de la bicicleta y modificando la velocidad del vehículo. Las distancias de inicio entre la rueda del frente y el paso de peatones fueron de 2.3, 4.3, 6.3 y 8.3 m, y las velocidades de 0.9 y 1.3 m/s. La información consignada permitió calcular la demora en el cordón, el tiempo de llegada y el tiempo de cruce. La primera se definió como el lapso que el niño permaneció en el cordón luego de la señal de inicio hasta el primer paso en la calle. El tiempo de llegada fue definido como el tiempo de llegada de la bicicleta en el momento en el que el niño empezó a cruzar, es decir, el tiempo de aproximación de la bicicleta menos la demora en el cordón. El tiempo de cruce correspondió al intervalo entre el primero y el último paso en la calle. Para determinar la seguridad de las decisiones, los autores calcularon los porcentajes de cruces no seguros y los índices de cruces de decisiones no seguras (DNS). El cruce no seguro lo definió la acción efectuada cuando el tiempo de llegada menos la demora en el cordón fue inferior al tiempo de cruce medio (sobrestimación de la capacidad). El resto de los cruces se consideraron seguros. Esto significa que no se tomaron en cuenta los márgenes de seguridad, algo que puede considerarse riesgoso en la vida real. Para determinar la precisión de los cruces, se determinaron los porcentajes de los intervalos innecesariamente rechazados (errores en el lado seguro), calculando índices de rechazo (índices del tiempo de aproximación de la bicicleta y la suma del retraso en el cordón medio y el tiempo de cruce medio). El intervalo de rechazo innecesario fue definido como la decisión de no cruzar cuando el tiempo de aproximación de la bicicleta fue superior a la suma del retraso en el cordón medio y el tiempo de cruzado medio. En estas situaciones hubo tiempo suficiente para cruzar de forma segura, aunque los niños decidieron no hacerlo.

Resultados

Los niños cruzaron con mayor frecuencia desde la PA. Los sujetos con PC cruzaron en el 56% de las pruebas desde la PA y en el 33% de las oportunidades desde PB, valores que alcanzaron el 56% y 30% en el otro grupo. Los participantes permanecieron más tiempo en el cordón luego del inicio de la señal en la PB. La media de demora en el cordón en la PA fue de 1.02 s y en PB de 2.90 s. El análisis reveló 2 efectos principales respecto al tiempo de cruce; los participantes cruzaron más rápido durante la situación experimental y desde PB que en las pruebas previas. La media de tiempo de llegada de la bicicleta aproximándose cuando los niños cruzaban fue más breve en PB (5.03 s)

respecto a PA (5.59 s). La diferencia probablemente se debió a las mayores demoras en el cordón. Por otra parte, los porcentajes de DNS y de los índices de cruce no difirieron entre los grupos o posiciones iniciales. Los discapacitados efectuaron DNS desde PA y PB, mientras que los controles sólo tomaron DNS en la PB. En el grupo control, 2 de los integrantes más jóvenes tomaron DNS, mientras que en el otro grupo este tipo de decisiones no se asoció con la edad. Los porcentajes de intervalos innecesariamente rechazados fueron similares en ambos grupos y posiciones. Los índices de rechazo fueron superiores respecto a las capacidades de los sujetos en PA. Los resultados indican que los 10 niños con PC como grupo se comportaron de similar manera que sus pares no discapacitados en la simulación de cruce. Los primeros efectuaron más DNS (9) que los controles (3), aunque no fue significativo. Una evaluación más detallada de los niños con PC sugirió que la localización de la lesión podría afectar la conducta. Los autores observaron que los sujetos con compromiso del hemisferio derecho tendieron a tomar DNS con mayor frecuencia. Para evaluar el fenómeno, el grupo fue dividido de acuerdo con la existencia de lesiones en el hemisferio derecho (LHD) o izquierdo (LHI). Los sujetos con LHD cruzaron en el 59% de 64 pruebas, los controles en el 43% de 160 pruebas y los niños con LHI en el 34% de 96 pruebas. Los integrantes del subgrupo LHD cruzaron con menores tiempos de llegada de la bicicleta respecto al resto de los participantes. Por otra parte, no se observaron diferencias en cuanto a la demora en el cordón y tiempo de cruce. Los niños con LHD efectuaron más DNS (12.5% de 64 pruebas) respecto al subgrupo con LHI (1% de 96 pruebas) y controles (2% de 160 pruebas). Los porcentajes de intervalos innecesariamente rechazados no difirieron entre los grupos. Para evaluar la capacidad de los niños de adaptar la conducta de cruce al tiempo de llegada de la bicicleta, los autores calcularon la relación entre el tiempo de cruce y el tiempo de llegada del rodado. El análisis reveló que los sujetos con LHI adaptaron el tiempo de cruce al tiempo de llegada de la bicicleta, mientras que los individuos con LHD no evidenciaron esta conducta de adaptación. El único niño con LHI que efectuó una DNS fue capaz de compensarla al caminar más rápido y por lo tanto llegó al cordón antes de que el vehículo alcanzara el paso de peatones. En el otro subgrupo, sólo 2 DNS fueron compensadas y la bicicleta tuvo que detenerse 6 veces para evitar la colisión. Entre los controles, sólo una decisión errónea fue compensada.

Conclusión

En general, cuando el cruce de calles es evaluado de acuerdo a las capacidades de marcha, los niños con parálisis cerebral pueden cruzar la calle de manera segura, igual que los no discapacitados. Sin embargo, los sujetos con lesión en el hemisferio derecho presentan mayor dificultad para cruzar de forma segura. En la experiencia, este grupo tomó más decisiones erróneas en comparación con quienes presentaron compromiso del hemisferio izquierdo. La diferencia podría deberse a la lateralización de la percepción espacial; la evidencia indica que el hemisferio derecho está involucrado en la codificación de la posición de los objetos respecto al observador. Además, la información espacial procesada por este hemisferio también es utilizada para guiar los movimientos. Los hallazgos expuestos indican que en la evaluación de los niños con parálisis cerebral, los investigadores deben discriminar los distintos tipos de parálisis, especialmente cuando evalúan tareas temporoespaciales. Por este motivo, los autores consideran que, junto con el entrenamiento de las capacidades motrices y el empleo de instrumentos auxiliares, los terapeutas deben prestar atención a la percepción para la acción. Así, los niños deben ser entrenados para percibir propiedades espaciales y temporales del entorno en relación con sus propias capacidades para evitar situaciones de riesgo.

● ESTUDIAN LOS MECANISMOS QUE PARTICIPAN EN LA INCONTINENCIA FECAL INFANTIL

Pennsylvania, EE.UU.

Los autores analizan las cuatro situaciones más frecuentes de incontinencia fecal pediátrica y los tratamientos específicos para cada una de ellas.

Gastroenterology 126(Supl. 1):33-40, Ene 2004

Autores:

Di Lorenzo C y Benninga MA

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Pediatric Gastroenterology, Children's Hospital of Pittsburgh, Pennsylvania, EE.UU. Emma Children's Hospital, Academic Medical Center, Amsterdam, Holanda

Título original:

[Pathophysiology of Pediatric Fecal Incontinence]

Título en castellano:

Fisiopatología de la Incontinencia Fecal Pediátrica

La incontinencia fecal en niños abarca la encopresis y la pérdida menor que ensucia las prendas; pero desde el punto de vista práctico ambos términos suelen ser considerados intercambiables. La definición más aceptada de encopresis es la expulsión repetida de un movimiento intestinal normal, involuntaria o intencional, en lugares inapropiados en un niño de 4 años o más (o con un nivel de desarrollo equivalente). La incontinencia fecal es una de las situaciones más devastadoras de la niñez. Se asocia con baja autoestima, depresión e ira. El temor al castigo a menudo hace que los niños nieguen el problema, mientan a sus padres y escondan las ropas manchadas. Se estima una prevalencia aproximada de 1% a 2% entre niños sanos en edad escolar. El problema afecta esencialmente a 4 grupos de pacientes pediátricos: 1) con retención fecal funcional y con pérdida ulterior; 2) con pérdida fecal sin retención funcional; 3) con alteraciones anorrectales; y 4) con patología medular. Una minoría de casos de incontinencia se debe a daño y disfunción del esfínter. Los mecanismos fisiopatológicos y, por ende, las opciones de tratamiento, varían en cada grupo.

Retención fecal funcional con pérdida por rebosamiento

Es la patología crónica de la defecación más común en pediatría. Se produce por la retención de heces por temor al dolor durante la defecación. Es responsable de hasta una cuarta parte de las consultas a pediatras gastroenterólogos y del 3% al 5% de las consultas al pediatra general. La etiología más probable es la retención fecal prolongada en el recto. Cuando el niño siente deseos de defecar, asume una posición erecta y aprieta las piernas para contraer los músculos pelvianos y glúteos. Como consecuencia de esta postura, el recto se acomoda a su contenido y desaparece la necesidad de defecar. El material retenido se torna cada vez más difícil de ser eliminado por la absorción prolongada de agua, generándose un círculo vicioso en el cual el recto se distiende progresivamente por una gran cantidad de materia fecal firme. Una vez dilatado, el recto pierde su sensibilidad y su función motora, con incremento notable del umbral para defecar. El recto constantemente lleno se asocia con pérdida de heces cuando el niño trata de eliminar gases o cuando los músculos se agotan. Los niños con constipación grave pueden presentar incontinencia en cualquier momento del día o de la noche. También puede haber incontinencia urinaria por el efecto mecánico sobre la vejiga. Por el mismo motivo, las infecciones urinarias también son frecuentes. La manometría de colon a menudo identifica un patrón de baja amplitud y contracciones simultáneas en el colon distal dilatado, a pesar de la motilidad normal en el colon proximal. La parte distal del intestino no puede generar contracciones propagadas eficaces. La menor percepción de la presencia de heces en el recto se asocia con frecuentes intentos fallidos de defecación y esto favorece la

pérdida. El tratamiento de la constipación mediante la educación del niño, cambios de hábitos dietéticos y el uso de laxantes puede ser útil, pero a menudo es necesario el abordaje combinado con técnicas de comportamiento y ejercicios cognitivos. El objetivo final de este enfoque múltiple es el de reducir el nivel de distrés físico y emocional asociado con el trastorno de la defecación, desarrollar o restaurar hábitos intestinales normales, preservar el respeto por sí mismo y aconsejar a los padres y al niño para que adopten una conducta activa durante el tratamiento. El *biofeedback* utiliza ejercicios especiales destinados a mejorar el control fisiológico de la función evacuatoria. Se ha sugerido que esta forma de tratamiento puede contribuir a mejorar la constipación o encopresis al aumentar la sensación rectal y mejorar la función del esfínter anal externo, y lograr una coordinación más adecuada de los músculos. En más de la mitad de los niños con estos trastornos, el esfínter anal se contrae en vez de relajarse durante la defecación simulada en el laboratorio. El *biofeedback* puede ser útil para corregir la alteración. Sin embargo, la normalización no predice evolución clínica exitosa, por lo que hasta ahora no se lo considera una terapia de rutina. El tratamiento médico dura meses y es exitoso en el 70% de los casos. En una minoría de enfermos, lamentablemente, la dilatación crónica del recto llega a un punto sin posibilidad de recuperación.

Pérdida fecal funcional sin antecedente de retención

Un grupo de pacientes, en general varones, no presenta antecedentes de retención fecal funcional y aun así tiene pérdidas de heces que ensucian sus ropas. Según los criterios Rome II se considera que este trastorno afecta a niños de más de 4 años; el síntoma se manifiesta al menos 1 vez por semana. No se palpa masa abdominal ni hay evidencia de retención fecal. Los estudios revelan tránsito intestinal normal. En estos pacientes, la frecuencia de enuresis es alta (40% al 45%). Se ha considerado tradicionalmente que en niños de edad escolar la patología era reflejo de una alteración emocional: una acción impulsiva desencadenada por ira inconsciente. Sin embargo, los estudios no han revelado trastornos psicológicos y el tratamiento sólo con psicoterapia suele ser desalentador. El abordaje terapéutico debe ser múltiple. El niño debe tratar de defecar durante 5 minutos después de cada comida. El paciente debe convencerse de la importancia de la defecación regular y de ir al baño inmediatamente cuando siente la necesidad. Los laxantes pueden empeorar la evolución, pero los agonistas opiáceos pueden ser útiles. El tratamiento intensivo resuelve el problema en el 30% de los niños luego de 2 años y en el 70%, luego de 4. En el 22% de los casos, la incontinencia persiste hasta el inicio de la juventud. Es posible que los enemas aplicados regularmente mantengan el recto vacío y minimicen la pérdida de materia fecal durante el día. Sin embargo, se requiere un amplio estudio aleatorizado y controlado para conocer el efecto final de esta estrategia.

Malformaciones anorrectales

Son alteraciones congénitas que afectan a 1 de cada 3 000 a 5 000 nacidos vivos. Son más frecuentes en varones e incluyen anomalías menores reparables con cirugía simple y lesiones complejas muy difíciles de corregir. *Fisiopatología* Las anomalías pueden dividirse en 3 categorías según la relación existente entre recto y músculo pubiorrectal. Las anormalidades altas con frecuencia se asocian con fístulas hacia el tracto urinario o vagina, con la terminación del recto por encima del músculo pubiorrectal; en la mayoría de los casos no hay abertura perineal. Las anomalías intermedias se presentan al nivel o justo por debajo de este músculo y se asocian con conexiones con el tracto genitourinario; por lo general tienen una localización anterior. En las anormalidades bajas, el recto desciende por debajo del nivel del músculo pubiorrectal y generalmente no hay fístulas. La relación con el músculo tiene consecuencias anatómicas, fisiológicas y quirúrgicas sustanciales, dado que esta estructura tiene un importante papel en la continencia. Los pacientes con alteraciones congénitas graves a menudo presentan, en las 72 horas siguientes al nacimiento, signos y síntomas de obstrucción intestinal. La región perineal debe ser evaluada cuidadosamente. En niñas, el defecto anorrectal más común es la fístula rectovestibular, en la cual el recto se abre en el vestíbulo de los genitales femeninos.

En varones, la anomalía más frecuente es la fístula bulbar rectouretral, en la cual el recto se comunica con la uretra posterior a través de un canal en la parte inferior (fístula bulbar) o en la parte superior (fístula prostática). Los defectos congénitos más importantes son las fistulas rectovaginales en niñas y las fístulas entre recto y cuello vesical en niños; con frecuencia hay otras anomalías urológicas asociadas. La cloaca, el defecto más grave observado en mujeres, consiste en la fusión de recto, vagina y uretra en un único canal que se abre en un orificio único en el periné. Comprobadas estas anomalías urogenitales, deben buscarse otras anormalidades congénitas. Cuanto más grave el trastorno de las vías urinarias, peor el pronóstico. Los defectos medulares y urológicos son los más comunes. Otros pacientes pueden presentar defectos gastrointestinales, inclusive atresia esofágica y duodenal. Debe evaluarse meticulosamente la posibilidad de VATER (defectos vertebrales, atresia anal, fístula traqueoesofágica con atresia de esófago y displasia renal y radial) y de VACTERL (con alteraciones adicionales cardíacas y de extremidades). *Diagnóstico y tratamiento de las anomalías anorrectales* En el niño con anomalías anorrectales durante las primeras horas de vida deben investigarse posibles anormalidades asociadas. Debe efectuarse ecocardiograma y ecografía de abdomen y pelvis para diagnosticar hidronefrosis, megauréter e hidrocolpos. Cuando estos estudios son negativos no se requieren pruebas adicionales. En presencia de una alteración anorrectal importante debe efectuarse estudio medular. Los defectos graves del sacro son considerados el factor predictivo pronóstico más adverso en la continencia. Los procedimientos destinados a clasificar las anormalidades anorrectales deben demorarse hasta pasadas las 18 a 24 horas del nacimiento para permitir que el gas del intestino llegue a la parte más distal del recto. Para identificar el nivel de obstrucción es necesario realizar estudio radiográfico en proyecciones particulares y con contraste. Los medios de contraste acuosos son útiles para el diagnóstico de fistulas, en tanto que la resonancia magnética nuclear puede contribuir a la definición de la anomalía anorrectal relacionada con el músculo pubiorrectal. Los avances recientes en cirugía pediátrica se asocian con mejor reconstrucción anatómica y con un pronóstico mucho más favorable. El objetivo esencial de la intervención es identificar el esfínter externo, separar el recto del tracto genitourinario y reconstruir el ano en los límites del esfínter. Los defectos anorrectales son tratados con colostomía protectora antes de la reparación ulterior en el período neonatal. La fístula perineal simple es la única excepción, dado que se repara con una anoplastia simple. La contribución técnica más importante en estos pacientes ha sido la anorrectoplastia posterior sagital, que hace posible la reparación de malformaciones anorrectales complejas; pero no se conoce su efecto en la evolución a largo plazo. En la atresia del recto, los músculos del esfínter y del sacro son normales, y los defectos asociados son infrecuentes. Los enfermos con fístula rectovestibular logran, en la mayoría de los casos, la continencia fecal, aunque suele persistir la constipación. Los pacientes con fístula rectouretral bulbar alcanzan un buen control intestinal en el 90% de los casos. En niños con cloaca, el factor pronóstico más importante es la longitud del canal común; menos de 3 cm se asocian con un control intestinal razonable en el 80% de los pacientes. Los enfermos con canal de mayor longitud habitualmente son sometidos a laparotomía y abordaje sagital posterior, pero más del 60% de los casos presenta complicaciones; entre ellas, reflujo vesicoureteral y uropatía obstructiva. Transcurridos los 3 meses de vida pueden efectuarse las operaciones destinadas a colocar recto, vagina y uretra en sus localizaciones anatómicas normales. Los resultados finales tras la reparación de las distintas malformaciones anorrectales y la evolución a largo plazo son variables. En general, los pacientes con malformaciones bajas logran una recuperación funcional satisfactoria, pero en casi un 30% de los casos hay constipación, incontinencia fecal, incapacidad para retener gases y disfunción sexual. Asimismo, hasta el 85% de los adultos nacidos con malformaciones anorrectales altas presenta alteración sustancial de la vida social debido a la incontinencia. Los niños con escasa continencia fecal tienen con gran frecuencia problemas de comportamiento (más del 60% de los casos) y la reducción de calidad de vida es importante. El nivel de control urinario está relacionado fundamentalmente con la existencia y gravedad de los defectos urológicos asociados.

Formas comunes de tratamiento La funcionalidad de los esfínteres, la sensación rectal

normal, y la movilidad del recto y sigmoide son los 3 factores esenciales en la continencia. Los mecanismos alterados de continencia, la escasa función de reservorio y la propagación de ondas colónicas de gran amplitud hacia el ano (en vez de terminar en la unión rectosigmoidea) probablemente explican la elevada prevalencia de incontinencia en estos pacientes. Para establecer el mejor tratamiento, los niños con malformaciones anorrectales deben ser sometidos a estudio manométrico de colon, ano y recto. La pérdida escasa de materia fecal es bastante compatible con una calidad de vida normal. Los antidiarreicos pueden ser eficaces. En algunos pacientes, el *biofeedback* puede ser útil pero no lo es en aquellos con esfínteres hipoplásicos. En estos casos, el vaciado intestinal con enemas puede mejorar significativamente la calidad de vida. En determinados casos, la extirpación de porciones colónicas dilatadas puede contribuir a la mejoría de la función intestinal.

Alteraciones medulares

Aproximadamente 1 de 1 000 nacidos vivos presenta espina bífida, la cual se caracteriza por parálisis y falta de sensación debajo del nivel de lesión. El mielomeningocele, el tipo más común de espina bífida abierta, habitualmente afecta a la región lumbosacra y se acompaña de disfunción intestinal y vesical. Puede haber incontinencia fecal y urinaria, dado que está preservado el reflejo rectoanal inhibitorio pero se pierde la urgencia de defecación. A menudo el esfínter anal externo está paralizado; cuando el esfínter anal interno se relaja, la pérdida de materia fecal es inevitable. Puede haber constipación por aumento del tiempo de tránsito intestinal y por la ausencia de contracción refleja en respuesta a la distensión del recto. Las consecuencias psicológicas sobre el enfermo y la familia son muy importantes. En estos pacientes suele ser de utilidad enseñarles a producir un movimiento intestinal; el *biofeedback* puede ser útil en los casos en los que persiste cierta función sensitiva y motora en la región perianal. Los enemas de gran volumen también puede contribuir a evitar la pérdida de materia fecal, pero lamentablemente los pacientes con parálisis de miembros no pueden efectuar la aplicación sin ayuda. Otra desventaja es que sólo el lado izquierdo del colon es vaciado. Los niños con espina bífida también pueden ser sometidos a apendicostomía de continencia (procedimiento Malone) que permite un mejor vaciado intestinal con los enemas. En esta intervención se conecta el apéndice al ombligo y el nuevo orificio se utiliza para aplicar un enema anterógrado colónico a intervalos regulares con soluciones de polietilenglicol, glicerina y salina, con lo que se evitan los "accidentes" inesperados. La cecostomía también puede ser beneficiosa y además permite preservar el apéndice que en el futuro puede ser necesario en la reconstrucción del tracto urinario. El botón de la cecostomía se esconde con facilidad; los niños de mayor edad pueden administrarse ellos mismos los enemas.

Otras causas de incontinencia fecal

La aganglioneosis congénita es la causa más común de obstrucción del intestino inferior en los neonatos. En teoría, la eliminación del segmento afectado salva la vida, corrige la enfermedad de Hirschsprung y normaliza la función evacuadora; pero, incluso años después, son frecuentes los problemas de evacuación intestinal. Se estima que casi la mitad de los enfermos puede presentar incontinencia o constipación como consecuencia de la persistencia de la disfunción motora del colon, ano y recto. La resección quirúrgica del recto agangliónico genera propagación de ondas de gran amplitud, con lo cual la materia fecal se mueve rápidamente hasta el ano. La incontinencia fecal se produce cuando la presión de las contracciones excede a la de las contracciones voluntarias del esfínter anal externo. Tras la cirugía los pacientes siguen con un reflejo inhibitorio rectoesfinteriano incompleto; este fenómeno que facilita la constipación persistente. Hay evidencia manométrica –con ocasional confirmación histológica– de neuropatía en segmentos no removidos con inervación gangliónica. El daño del esfínter causado por el trauma perianal grave debe ser reparado. En pacientes con encopresis de inicio súbito, en ausencia de otros factores predisponentes, obliga a pensar en abuso sexual. Las patologías inflamatorias del intestino, especialmente la enfermedad de Crohn con compromiso perianal, pueden ser causa de incontinencia fecal. En la colitis ulcerosa, el trastorno obedece a la proctitis

grave, con urgencia extrema y escasa adaptabilidad rectal. En general, el tratamiento antiinflamatorio restaura la continencia.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el tratamiento indicado en la incontinencia fecal pediátrica por retención fecal funcional?

- A. Agentes antidiarreicos.
- B. Medidas dietéticas, de entrenamiento y terapia psicológica.
- C. Apendicostomía.
- D. Cecostomía.

[Respuesta Correcta](#)

● PATOGENESIS DE LA ENFERMEDAD PULMONAR EN LA FIBROSIS QUISTICA

Chapel Hill, EE.UU.

El autor analiza la genética y la biología celular de la fibrosis quística, la patogénesis de la enfermedad pulmonar y las nuevas alternativas terapéuticas.

European Respiratory Journal 23:146-158, 2004

Autores:

Boucher RC

Institución/es participante/s en la investigación:

Cystic Fibrosis/Pulmonary Research and Treatment Center, The University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, EE.UU.

Título original:

[New Concepts of the Pathogenesis of Cystic Fibrosis Lung Disease]

Título en castellano:

Nuevos Conceptos en la Patogénesis de la Enfermedad Pulmonar en la Fibrosis Quística

Introducción

Si bien hubo progresos inmensos en la dilucidación de las bases moleculares y genéticas de la fibrosis quística (FQ) desde la clonación del gen FQ en 1989, la patogénesis del compromiso pulmonar en la FQ no se ha esclarecido y la gran mayoría de los pacientes fallecen por esta causa. La explicación de la patogénesis de la enfermedad pulmonar en la FQ requiere la descripción completa de los mecanismos de defensa congénitos normales de la vía aérea y cómo la ausencia de función de la proteína reguladora de transmembrana de la FQ (CFTR) modifica adversamente esta actividad. En esta reseña, el autor analiza la información acerca de la genética y la biología celular de la FQ, principalmente en lo que atañe a la enfermedad pulmonar, enfocándose en estudios recientes que delinearon en forma más completa la patogénesis de las alteraciones de la vía aérea y, consiguientemente, abrieron nuevas alternativas terapéuticas.

Genética de la fibrosis quística

El gen regulador transmembrana de la FQ (CFTR) es un gen grande de aproximadamente 250 kb, que se localiza en el brazo largo del cromosoma 7; hasta la

fecha, se identificaron más de mil mutaciones en este gen. El gran número de mutaciones diferentes hace que las pesquisas poblacionales sean dificultosas, pero el diagnóstico genético es práctico para aconsejar a los padres con un niño afectado. Un área importante de investigación es la predicción genotipo-fenotipo. En este campo fue posible predecir la gravedad del fenotipo de la FQ a partir del genotipo en lo que respecta a conductos de las glándulas sudoríparas, páncreas y sistema reproductivo, pero fue difícil identificar correlaciones entre el genotipo y el fenotipo de la enfermedad pulmonar. En efecto, los pacientes homocigotas para la mutación $\Delta F508$ (la mutación más frecuente) muestran un amplio espectro en la tasa de aparición y gravedad de la patología pulmonar. El fracaso en la predicción del fenotipo sobre la base del genotipo en la enfermedad pulmonar llevó al concepto de que interacciones entre el ambiente y el pulmón y el trasfondo genético del huésped contribuyen sustancialmente a la gravedad de la patología a este nivel. Con respecto a este último concepto, se han iniciado investigaciones sobre la existencia de genes modificadores, los cuales modifican el efecto de las mutaciones de la FQ sobre la disfunción pulmonar. Estos genes parecen incluir aquellos que regulan aspectos de los mecanismos de defensa pulmonares congénitos y la cascada inflamatoria. Por último, es probable que la búsqueda se complete con un enfoque proteómico para dilucidar proteínas que funcionen como modificadores. El objetivo es la identificación de genes y proteínas clave que puedan ser blancos terapéuticos racionales.

Biología celular de la FQ

La FQ refleja la ausencia funcional de la proteína CFTR en su localización apropiada. La mutación $\Delta F508$ fue la primera que evidenció un problema en la maduración y translocación polipéptida en el dominio celular adecuado, la membrana apical. Sin embargo, la extensión del defecto en pacientes homocigotas para la mutación $\Delta F508$ es aún controvertida. En efecto, mientras la evidencia experimental es sólida en cuanto a que virtualmente todas las CFTR $\Delta F508$ fracasan en la translocación en la membrana apical de los conductos de las glándulas sudoríparas, se ha informado que una fracción sustancial de la proteína mutada es capaz de translocar en la membrana apical del epitelio colónico y de la vía aérea. De este modo, es probable que la proteína $\Delta F508$ exhiba aproximadamente un 30% de actividad de tipo natural cuando se estimula completamente y, dado que podría ser un blanco terapéutico, es importante determinar *in vivo*, mediante anticuerpos de alta afinidad, si la proteína $\Delta F508$ se encuentra en las membranas apicales de los epitelios colónicos y de la vía aérea.

Mecanismos de defensa pulmonares congénitos anormales en la FQ

Los pacientes con FQ aparentemente nacen con pulmones normales, pero en los primeros años de vida adquieren infecciones bacterianas crónicas en las vías aéreas (bronquios). Por eso, la enfermedad pulmonar en la FQ refleja el fracaso de los mecanismos de defensa congénitos del pulmón contra los microorganismos bacterianos inhalados. Se elaboraron dos hipótesis que intentaron unir el transporte epitelial iónico a los mecanismos de defensa innatos de la vía aérea contra los patógenos bacterianos. El esquema clásico ha considerado el aclaramiento mecánico como el principal mecanismo de defensa. El aclaramiento mecánico mucoso permite la remoción de las bacterias de la vía aérea en 6 horas o menos en condiciones normales. La promoción de un transporte mucoso eficiente requiere la coordinación de eventos fisiológicos entrelazados que finalmente brindan una capa de líquido periciliar (LPC) bien definida con una óptima altura (aproximadamente 7 μm , definida por la altura de las cilias extendidas) y viscosidad para el batimiento ciliar efectivo y la lubricación de la superficie celular. La capacidad del epitelio para mantener la altura apropiada de la capa de LPC necesita el ajuste del volumen del líquido de superficie de la vía aérea (LSA), proceso que estaría mediado por el transporte de volumen isotónico (100-150 mM de cloruro de sodio [ClNa]). La segunda hipótesis, surgida a mediados de la década de 1990, se centra en el papel de los péptidos antimicrobianos en el LSA (hipótesis de defensa química), por la cual el epitelio de la vía aérea absorbe sal pero no agua del LSA para formar un LSA hipotónico que promueva la actividad antimicrobiana de las defensinas (péptidos sensibles a la sal que primeramente deben

ser secretados en cantidades apropiadas). Todos los datos recientes *in vivo* sugieren que el LSA en sujetos normales es isotónico, y las mediciones de composición iónica del LSA que compararon pacientes con FQ no infectados e individuos normales, así como ratones normales y con FQ, no detectaron diferencias. De este modo, la existencia de un LSA isotónico favorecería la hipótesis del aclaramiento mecánico.

Regulación normal del volumen del LPC. Alteraciones en la FQ

La capa mucosa, además de su función de atrapar material inhalado durante el proceso de aclaramiento de la vía aérea, tiene un papel menos reconocido que refleja su capacidad tipo reservorio de almacenar y liberar líquido. Este proceso pasivo es de enorme importancia en el mantenimiento del volumen del LPC. De esta manera, cuando hay una depleción relativa de líquido sobre la superficie celular, la capa mucosa dona líquido, mientras que cuando ocurre lo contrario, lo acepta. Mediante el sistema de cultivo celular fue posible estudiar el transporte iónico epitelial activo para la regulación del volumen del LPC y del LSA. Las células epiteliales ciliadas de la vía aérea de los seres humanos expresan en el lumen canales de sodio (Na^+) epiteliales (ENaC) y dos canales de cloruro (Cl^-): CFTR y los canales de Cl^- alternativos activados por calcio (CaCC) y en la membrana basolateral, los canales de potasio (K^+), la bomba Na^+/K^+ -ATPasa y el cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$; CFTR funciona como un regulador de canales y como un canal de Cl^- . Los ENaC y la bomba Na^+/K^+ -ATPasa median la absorción transcelular de Na^+ , mientras que CFTR, CaCC y $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ secretan Cl^- cuando se bloquean los ENaC y se generan fuerzas secretorias de Cl^- apropiadas. El mantenimiento del volumen del LPC a una altura funcionalmente relevante de 7 μm se logra por el equilibrio entre la absorción de Na^+ y la secreción de Cl^- . Es decir que cuando hay un exceso de LSA, se activan los ENaC y se absorbe Na^+ y en forma pasiva Cl^- , mientras que cuando el LSA es escaso, se inhiben los ENaC, lo que genera potenciales apicales de membrana más negativos y favorece las fuerzas para la secreción de Cl^- . Estudios recientes indicaron que la secreción de Cl^- inducida por la inhibición de ENaC es mediada por CFTR y que el nivel de actividad de CFTR es regulado por señales en el lumen. Esto sugiere que las vías de señales de transducción y los efectores que controlan el volumen de LSA pueden estar localizadas en el dominio apical de la célula. De este modo, la proteína CFTR tendría funciones duales en el epitelio de la vía aérea: conducir Cl^- y regular ENaC. La ausencia de proteína CFTR en la membrana apical en la FQ produce una regulación en más de la absorción de Na^+ (al liberar los ENaC de la inhibición tónica) y una limitación en la capacidad de secreción de Cl^- . Estas anomalías llevan a la depleción de la capa de LPC y a la formación de placas mucosas concentradas y tapones adherentes a la superficie de la vía aérea. El epitelio de la vía aérea en la FQ absorbe excesivamente LSA, se depleciona el LPC y se pierde el transporte mucoso dependiente de las cilias.

Secuencia de la aparición de enfermedad secundaria a la depleción de LPC en la FQ

La depleción de LPC evita que las cilias se extiendan normalmente, aboliendo la eficiencia del aclaramiento mucoso dependiente de las cilias. La reducción en el aclaramiento produce una concentración (engrosamiento) de la capa de moco que hace que sus propiedades viscoelásticas sean menos favorables para el transporte. La depleción de LPC permite que la capa de moco tome contacto con el glicocáliz de la superficie celular, por lo que podrían ocurrir interacciones adhesivas entre ambos, las que pegarían el moco a la superficie de la vía aérea. Además, se cree que las interacciones adhesivas son favorecidas por el bajo pH que caracteriza al LSA. La consecuencia funcional de la adhesión es una menor eficiencia en el aclaramiento por la tos. De esta manera, los efectos esenciales de la depleción de LPC en la FQ reflejan la abolición en los aclaramientos dependientes de las cilias y mediados por la tos. A pesar de las alteraciones en el transporte mucoso en la superficie de la vía aérea, persiste la secreción de mucina a partir de las células caliciformes. Esta secreción continua de mucina en una capa de moco inmovilizada podría llevar a la formación de placas y tapones de moco espesos. Cuando estas placas alcanzan alturas de 100 μm o más se produce una depleción relativa de oxígeno en las zonas cercanas a la superficie

celular. La generación de hipoxia mucosa refleja una combinación del engrosamiento de las placas que permite un aumento en las vías de difusión del oxígeno y un consumo epitelial acelerado de oxígeno que parece ser un hallazgo exclusivo de la FQ. Estudios recientes sugirieron que bacterias móviles como cepas ambientales de *Pseudomonas* pueden penetrar dentro de las placas de moco engrosadas y migrar a las zonas hipóxicas que están justo por encima de la capa de células epiteliales. Diversos ensayos demostraron que *Pseudomonas*, cuando es expuesta a la hipoxia, puede crecer de un modo dependiente de nitratos, con tasas de crecimiento más bajas que en condiciones normóxicas. Sin embargo, este ambiente parece ser estresante para esta bacteria, ya que la respuesta fenotípica temprana al crecimiento en un LSA hipóxico es la formación de alginatos; se especula que la formación de alginatos refleja la conversión del crecimiento planctónico de *Pseudomonas* a un crecimiento con formación de biofilms en condiciones anaeróbicas. De este modo, la hipoxia del moco puede seleccionar en parte microorganismos que se adapten a ese ambiente, como *Pseudomonas aeruginosa*, y ejercer presión sobre la bacteria para promover la formación de biofilms. Con la lenta proliferación de los microorganismos bacterianos y la formación de biofilms/macrocolonias, se establece un estado para la infección persistente del moco adherido. El crecimiento de biofilms en las placas de moco engrosadas brinda un nicho de ventajas potenciales para la bacteria, ya que se hace difícil la penetración de los neutrófilos en dichas placas, al igual que la difusión de los antimicrobianos. El crecimiento bacteriano en densidades suficientes como para generar biofilms podría deplecionar las placas de moco de virtualmente todo el oxígeno, lo que torna anaeróbico el material infectado en la superficie de las vías aéreas. Esto tiene consecuencias terapéuticas, dado que se observó recientemente que la sensibilidad de muchos antibióticos es diferente cuando la bacteria crece en condiciones aeróbicas *versus* anaeróbicas. Los estudios futuros deberán imitar las condiciones anaeróbicas de la vía aérea en la FQ para identificar nuevos agentes antibióticos para el tratamiento de las infecciones pulmonares persistentes, y las pruebas intrahospitalarias para la sensibilidad *in vitro* deberán incluir condiciones anaeróbicas. Con respecto a los potenciales mecanismos compensatorios de la absorción acelerada del volumen del LSA y la depleción del LPC, es posible que la liberación de nucleótidos (ATP) secundaria a la tos persistente pueda brindar suficientes concentraciones de ATP sobre las superficies celulares para modificar el transporte electrolítico y el batido ciliar y así mantener algo de transporte de moco. También, una vez que se inicia la infección, las citoquinas podrían modificar las tasas de transporte electrolítico.

Nuevas alternativas terapéuticas

Terapias dirigidas a la reposición del volumen

El reconocimiento de que el déficit de volumen es importante en la patogénesis de la FQ ha conducido a estrategias dirigidas a restaurar los agentes osmóticamente activos a la superficie de la vía aérea como un modo simple y directo de reponer líquido. El agente de esta clase más comúnmente evaluado es la solución salina hipertónica inhalada. El fundamento es que la solución salina hipertónica e hiperosmolar atraerá agua, lo que mejorará la capacidad de las soluciones aerosolizadas depositadas en la superficie de la vía aérea para disolver las secreciones de la FQ. Diversos estudios a corto plazo con la solución salina hipertónica demostraron la aceleración aguda del aclaramiento mucoso, pero los efectos *in vivo* fueron de muy corta duración. Los ensayos *in vitro* evidenciaron que el mecanismo para la corta duración de acción reflejó la regulación en más del transporte iónico epitelial, que rápidamente eliminó el ClNa y el agua de la superficie de la vía aérea. Estos estudios predicen que las evaluaciones a largo plazo con solución salina hipertónica difícilmente podrán demostrar eficacia debido a la corta duración del efecto de esta terapia. Un enfoque alternativo consiste en liberar en las superficies aéreas osmolitos que no son activamente transportados y son escasamente absorbidos. Los estudios *in vitro* demostraron que el manitol (o una alternativa como la rafinosa) agregado a la superficie de la vía aérea de los pacientes con FQ puede restaurar el volumen de LSA por muchas horas y, mediante la dilución de las concentraciones de Na⁺ del LSA,

enlentecer el transporte de Na^+ . Sin embargo, los ensayos en agudo e *in vivo* que evaluaron el aclaramiento mucoso revelaron una corta duración de acción (20 minutos) para el manitol inhalado, pero se desconoce si ésta se debe a la relativa ineficacia para liberar la gran masa de manitol requerida para producir una carga osmótica efectiva sobre las superficies aéreas o a otros factores. Sobre la base de estudios *in vitro*, otros osmolitos con escasa absorción podrían utilizarse en el futuro, como los iones K^+ , debido a que no se absorben por medio de los canales ENaC y los aniones como gluconato. Datos recientes sugieren que el HCO_3^- se absorbe escasamente en la región paracelular en la FQ y junto a la posible acidificación del LSA en esta patología, convierten este anión en un componente interesante para la terapia con osmolitos inhalados. Un enfoque alternativo es reequilibrar las propiedades de transporte iónico anormal en el epitelio de la vía aérea de la FQ. Los compuestos que parecen inhibir el transporte excesivo de Na^+ y provocar la secreción de Cl^- son las moléculas de nucleótidos trifosfato como la adenosina trifosfato (ATP) o la uridina trifosfato (UTP). Estos nucleótidos trifosfato interactúan con los receptores de nucleótidos P2Y_2 de la membrana apical que están acoplados a la activación de la fosfolipasa C- β . Diversos ensayos demostraron que la administración luminal de UTP inhibe la absorción de Na^+ mediada por ENaC y desencadena la secreción de Cl^- activada por Ca^{2+} , tanto en el epitelio de la vía aérea normal como de la FQ. Estudios ulteriores *in vitro* de la respuesta de volumen del LSA a UTP demostraron que un efecto neto de la inhibición del transporte de Na^+ y la activación del transporte de Cl^- es que el volumen secretado es mayor en la FQ en comparación con los cultivos normales. La administración aguda de UTP restauró el LPC y el transporte rotacional de moco en cultivos bien diferenciados de epitelio de la vía aérea de pacientes con FQ. Sin embargo, la UTP constituye un mal candidato farmacológico debido a su hidrólisis rápida en las superficies aéreas. Estas observaciones llevaron a la búsqueda de análogos de los nucleótidos, estables (resistentes a la hidrólisis), que fuesen activos con el receptor luminal P2Y_2 como INS37217. Los estudios de seguridad iniciales de fase I en adultos con FQ demostraron que INS37217 es seguro, mientras que en ensayos de fase II se está evaluando su eficacia en mejorar la función pulmonar. Una estrategia complementaria es inhibir directamente los ENaC, que median la hiperabsorción de volumen, a través de compuestos como el amiloride. No obstante, los estudios farmacodinámicos evidenciaron que la vida media del amiloride en la superficie de la vía aérea fue de 20 a 30 minutos, lo que sugiere que la duración de acción es insuficiente para tratar la enfermedad pulmonar en la FQ en forma crónica, aun cuando se administre 4 veces por día. Además, debido a que el amiloride tiene relativamente baja potencia y es insoluble en solución, su duración de acción no puede extenderse simplemente por el incremento de la dosis inhalada. Los bloqueantes de los canales de Na^+ de larga duración y alta potencia podrían tener actividad suficiente como para restaurar el déficit de volumen de LSA y reestablecer el aclaramiento mucoso en la FQ.

Repercusiones clínicas del uso de agentes que restauran el volumen Los estudios que emplearon solución salina hipertónica y agonistas de los receptores de purinas de primera y segunda generación evidenciaron las siguientes repercusiones clínicas. En primer lugar, la adición de volumen a los tapones mucosos deshidratados puede provocar su hinchazón y movilización desde la vía aérea distal más pequeña a la proximal, con la consiguiente obstrucción transitoria de las vías aéreas más grandes y períodos transitorios de desequilibrio ventilación/perfusión e hipoxemia (menores de 30 minutos). Además, estos agentes pueden asociarse con aumento de la tos junto con su acción expectorante. Asimismo, hay riesgo de encharcamiento agudo de la vía aérea si se repone rápidamente el gran volumen requerido para hidratar el moco de la FQ y poder eliminarlo; de modo que es prudente administrar bajas dosis en forma lenta. Por último, no queda claro si deben iniciarse las terapias en aerosol que restauran el volumen luego de establecida la enfermedad pulmonar, debido al limitado flujo aéreo y por ende la limitada capacidad para eliminar los tapones de moco; lo adecuado sería el comienzo de estas terapias lo más precozmente posible antes de la aparición de la obstrucción. Una estrategia racional comprende dos fases: una de inducción y otra de mantenimiento. En la primera, es importante la eliminación de los tapones mucosos mediante múltiples terapias que incluyan agentes que restauren el

volumen, mucolíticos y desoxirribonucleasa. Esta fase debe ser seguida por una de mantenimiento mediante moduladores inhalados del transporte iónico.

Conclusión

La comprensión de los procesos que inician y perpetúan el compromiso pulmonar en la FQ es fundamental para encarar nuevas estrategias terapéuticas. Si la depleción de volumen en la superficie de la vía aérea, especialmente el LPC, es la lesión inicial, el objetivo debería ser la restauración del volumen. En cambio, para el tratamiento de los componentes infecciosos de la estasis del moco deben investigarse nuevos antimicrobianos que actúen sobre las bacterias adaptadas a los ambientes anaeróbicos y evaluar la utilidad de la realización de pruebas hospitalarias de rutina que examinen la sensibilidad antibiótica de los microorganismos aislados en la FQ en condiciones anaeróbicas.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué produce la ausencia del gen regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) en el epitelio de la vía aérea de los pacientes con fibrosis quística?

- A. Disminución de la absorción de sodio y de la secreción de cloro.***
- B. Aumento de la absorción de sodio y disminución de la secreción de cloro.***
- C. Disminución de la absorción de sodio y aumento de la secreción de cloro.***
- D. Aumento de la absorción de sodio y de la secreción de cloro.***

Respuesta Correcta

Trabajos Distinguidos, Serie Pediatría, integra el Programa SIIC de Educación Médica Continua