



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



PEDIATRÍA

## Enfermedades de intestino delgado y colon en pediatría

J. A. Chávez-Barrera

UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS

Recibido el 31 de mayo de 2015; aceptado el 8 de junio de 2015

### Influencias de la microbiota en diferentes padecimientos

Se conoce actualmente que el tracto gastrointestinal cuenta con más de 100 trillones de bacterias que junto con arqueas, hongos y virus conforman la microbiota intestinal. Con base en lo anterior, el microbioma humano incluye una gran cantidad de información genética que ha mostrado tener una importante participación en la salud y enfermedad.<sup>1</sup>

De manera reciente, fenómenos de disbiosis se han relacionado con problemas importantes de salud pública en la población infantil, tales como obesidad,<sup>2</sup> alergias alimentarias<sup>3</sup> y alteraciones del neurodesarrollo como el trastorno del espectro autista,<sup>4</sup> el cual puede afectar a uno de cada 68 niños.

El grupo de Fasano y cols.<sup>5</sup> presentan un estudio que analiza la microbiota fecal y su relación con la permeabilidad intestinal en 47 niños con autismo contra 33 niños con neurodesarrollo normal. Realizaron cultivos para determinación de *Candida*, identificación microbiológica, DNA microbiano y prueba de permeabilidad con lactulosa/manitol. Se encontró que los pacientes con autismo mostraban un número incrementado de Proteobacterias aunado a disminución de Bacteroidetes y Actinobacteria, con disminución de la diversidad microbiana. La presencia de *Candida albicans* fue más frecuentemente detectada en los pacientes autistas. La permeabilidad intestinal se mostró alterada 42.4% en los pacientes con autismo contra 22.7% del grupo control ( $p < 0.05$ ). Lo anterior parecer apoyar la teoría de que la

disbiosis puede impactar de manera fundamental el eje cerebro-intestino.

El trasplante de microbiota fecal (TMF) ha resultado efectivo en el tratamiento de la infección recurrente causada por *Clostridium difficile* (CD).<sup>6</sup> Hourigan y cols.<sup>7</sup> buscaron determinar la erradicación del CD tras el TMF en pacientes con colitis pseudomembranosa recurrente, con y sin asociación a enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EII) y evaluando los cambios en su microbioma. Estudiaron a ocho pacientes, cinco con EII, todos con más de tres episodios de colitis pseudomembranosa. Se realizó TMF por colonoscopia de un familiar donador. Se efectuó análisis de la muestra fecal pre y postrasplante con determinación del genoma bacteriano y PCR para la determinación genética de toxina B de *Clostridium difficile*. Todos tuvieron resolución de sus síntomas en la primera semana. Todos tuvieron erradicación de *Clostridium difficile* a las 10 a 20 semanas postrasplante y al seguimiento a los 6 meses. Los pacientes con y sin EII mostraban baja diversidad bacteriana pretrasplante comparados con los donadores ( $p = 0.03$ ). Seis meses después del TMF, no existió diferencia significativa entre donadores y pacientes sin EII; sin embargo, los que cursaban con EII mostraban aún baja diversidad respecto a los donadores ( $p = 0.03$ ). Las Proteobacterias predominaron en los pacientes pretrasplante y los Bacteroidetes después del TMF. Se concluye que el TMF brinda una buena respuesta sostenida para la infección por CD, impactando en la diversidad bacteriana, principalmente en los pacientes que no cursan con EII.

Autor de correspondencia: Jacarandas y Vallejo s/n, Col. La Raza, Azcapotzalco. C.P. 02990. México, D.F. Teléfono: 57245900. Correo electrónico: jach27169@hotmail.com (J. A. Chávez-Barrera)

El síndrome de intestino irritable (SII) se presenta en 4.9 a 5.4% de los niños de edad escolar.<sup>8</sup> Las alteraciones en la microbiota intestinal y el sobrecrecimiento bacteriano se han demostrado en algunos pacientes con SII.<sup>9</sup> Dietas bajas en oligosacáridos, monosacáridos, disacáridos y polioles fermentables (FODMAP) han mostrado disminuir la frecuencia e intensidad de los síntomas en niños y adultos.<sup>10</sup> A pesar de esto, cerca de 25% de los casos no muestra una buena respuesta. Se considera que el mecanismo de acción de esta terapia se relaciona con cambios en la composición del microbioma, disminución de fermentación y producción de gas. Chumpitazi y cols.<sup>11</sup> buscaron determinar si la composición del microbioma y el potencial funcional metagenómico pueden predecir la respuesta clínica en los niños con SII sometidos a una dieta con bajo aporte de FODMAP. Se evaluó una muestra de materia fecal con determinación genética del microbioma y se realizó un análisis de predicción metagenómica en 33 niños con SII evaluando la sintomatología (dolor) antes y después de la dieta; 48.4% de los niños mostró respuesta favorable con un predominio del género de los Bacteroides y en el grupo que no mostró respuesta predominó el orden de los *Clostridium*. Lo anterior sugiere que el tipo de microbioma puede ser determinante para el manejo dietético de los niños con SII.

### Síndrome de intestino irritable

Dentro del manejo del síndrome de intestino irritable (SII) se describen medidas de tratamiento farmacológicas, psicológicas y dietéticas.<sup>8</sup> La fibra ha mostrado reducir el tiempo de tránsito intestinal, acelerar el tránsito oro-anal y disminuir la presión intracolónica. Pocos estudios controlados y aleatorizados se han realizado en niños. Una revisión sistemática ha concluido que falta evidencia de alta calidad para definir un verdadero beneficio de este tipo de manejo.<sup>12</sup> El doctor Shulman y cols. buscaron determinar el beneficio del psyllium en el tratamiento del dolor abdominal en niños con SII evaluando sus efectos en la producción de hidrógeno espirado, composición de microbioma y las respuestas psicológicas. En un estudio aleatorizado, doble ciego con placebo analizaron a niños con criterios de Roma III para el SII, realizando un diario de síntomas con determinación de microbioma y dieta baja en FODMAP. Fueron evaluados a las 2 semanas; si mostraban mejoría (> 75% de mejoría y frecuencia de la severidad del dolor) eran excluidos de la siguiente participación, en la que se realizó prueba de aliento con lactulosa y recibieron aleatoriamente psyllium o placebo por 6 semanas. Se efectuó nuevamente determinación de prueba de hidrógeno, microbioma fecal y evaluación psicológica. Se estudiaron 103 niños, encontrando que la frecuencia del dolor disminuyó en el grupo con psyllium, no así su intensidad ( $p = 0.03$ ). Los puntajes de ansiedad, depresión y somatización no fueron predictores de la respuesta del dolor al manejo instalado. La producción de hidrógeno fue menor en el grupo suplementado con fibra. La composición del microbioma fue similar en la etapa previa al tratamiento, pero a las 6 semanas se identificó que el grupo con fibra mostraba mayor número del género Bacteroides y menor de Clostridium y Dorotea. La abundancia del género Clostridium se relacionó positivamente con la frecuencia e intensidad del dolor, así como con la afectación de la

actividad cotidiana. Se concluye que la fibra de psyllium reduce la frecuencia del dolor abdominal y puede modificar el microbioma en niños con SII.

El hipotálamo juega un rol esencial en el mantenimiento de la homeostasis a través de las conexiones con los sistemas nervioso autónomo, neuroendocrino y límbico. Alteraciones hipotalámicas se han visto implicadas en el SII.<sup>13</sup> En el modelo de regulación homeostática, las aferentes homeostáticas proveen señales somáticas y viscerales al hipotálamo, con participación de los sistemas límbico y motor, modula el sistema nervioso autónomo y las glándulas neuroendocrinas. Un aspecto importante de esta regulación es la interacción del hipotálamo con las regiones corticales. Sood y cols.<sup>14</sup> presentan un trabajo que evalúa a través de resonancia magnética funcional (RMF) la alteración de la conectividad funcional hipotalámica en niños con SII sometidos a distensión rectal contra un grupo control. Estudiaron a ocho niños sanos y a nueve con SII, con realización de RMF durante la distensión rectal con balón. En todos los casos el hipotálamo mostró conexiones prominentes con el sistema límbico, incluyendo corteza cingulada anterior, ínsula bilateral, amígdala, hipocampo, tálamo y áreas del cerebro medio. Dichas zonas se hacían más extensas durante la distensión intraluminal. Comparados con el grupo control, los niños con SII mostraban una significativa reducción de la conectividad hipotalámica en las áreas corticales de la región prefrontal, la corteza sensorimotora de forma bilateral y algunas áreas del sistema límbico. Estas áreas se han relacionado con las funciones autonómicas de la regulación homeostática.

### Enfermedad inflamatoria intestinal crónica

La enfermedad inflamatoria intestinal crónica se divide en colitis ulcerativa (CU) y enfermedad de Crohn (EC); la EC afecta a 0.2 a 8 por cada 100,000 y la CU a 0.5 a 4 por cada 100,000. Su etiología es multifactorial, con interacción de factores ambientales, genéticos e inmunológicos.<sup>15</sup> El principal objetivo del tratamiento es llevar al paciente a la remisión clínica e histológica. La terapia biológica se ha utilizado por varios años en el manejo de niños con EII moderada a severa y con falta de respuesta a otros inmunomoduladores. El infliximab ha sido uno de los más utilizados; sin embargo, cerca de 30% no muestra respuesta favorable a su aplicación. Estudios recientes reportan respuestas exitosas al aplicar tres dosis de infliximab o dos de adalimumab en 57 y 75% respectivamente.<sup>16</sup>

El vedolizumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 contra subunidades  $\alpha 4\beta 7$  de integrinas, las cuales inhiben la migración de los linfocitos T hacia el tejido intestinal, se ha aprobado para su uso en adultos con EII en los Estados Unidos. De manera interesante se muestra la experiencia de su uso en población pediátrica. Singh y cols.<sup>17</sup> presentan un estudio prospectivo en 18 pacientes pediátricos, 13 con EC y 5 con CU, con una edad promedio de 11 años. Veintiocho pacientes tenían antecedente de manejo quirúrgico y 94% había fallado a una terapia biológica. Se evaluaron sus antecedentes, localización del padecimiento y la actividad de la enfermedad a través del puntaje de PCDAI para EC y de PUCAI para CU. Se consideró remisión por abajo o igual a 10 en ambas determinaciones. Los pacientes recibieron vedolizumab

en infusión a 6 mg/kg/dosis a las 0, 2 y 6 semanas, y posteriormente cada 8 semanas. La remisión a las 6 y 14 semanas fue de 46.6 y 54.5%, respectivamente. La presencia de remisión a la semana 6 se asoció con la remisión en la semana 14 ( $p < 0.05$ ). Su eficacia fue mayor en los pacientes con CU y en pacientes con EC que mostraban afectación colónica predominantemente. No se reportaron infecciones ni reacciones adversas a su administración.

Un estudio más con el mismo tratamiento fue realizado por Conrad y cols.<sup>18</sup> en 12 pacientes con EC y uno con CU refractarios a otros tratamientos, con una edad promedio de 17 años. Se evaluó actividad de la enfermedad con índice PCDAI, valoración física global y exposición a esteroides. Se utilizó una dosis de 300 mg a las semanas 0, 2 y 6 con una fase de mantenimiento cada 8 semanas. Seis pacientes completaron el tratamiento hasta la semana 14. El 67% logró retiro del esteroide en la primera dosis; la mejoría en la valoración física global se observó en 50% de los pacientes, no mostrando valor estadísticamente significativo. La escala PCDAI mejoró a 20.8 (+7.7) a las 14 semanas ( $p = 0.31$ ). No se presentaron reacciones a la infusión, pero el síndrome de artritis-dermatosis se observó en un caso y un segundo paciente desarrolló un absceso pélvico. Con base en lo anterior se concluye que un porcentaje de pacientes puede responder a esta novedosa terapia que no se encuentra libre de efectos secundarios. Más trabajos con mayor número de pacientes se requerirán para hacer conclusiones definitivas.

## Financiamiento

No se recibió financiamiento para este trabajo.

## Conflictos de intereses

El autor declara no tener conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. Tilg H, Moschen A. Food, immunity and microbiome. *Gastroenterology* 2015; 148:1107-1119.
2. De la Serre CB, Ellis C, Lee J, et al. Propensity to high fat-diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299:G440-G448.
3. West CE, Jenmalm MC, Prescott SL, et al. The gut microbiote and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. *Clin Experiment Allergy* 2014; 45:43-53.
4. Mayer EA, Padua D, Tillish K. Altered brain-gut axis in autism: Comorbidity or causative mechanism. *Bioessays* 2014; 36:933-939.
5. Serena G, Sapone A, Iovene MR et al. The microbiome signature of autistic children is characterized by decreased diversity dysbiosis. Accepted abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington, DC: DDW; 2015.
6. Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, et al. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. A systematic review. *Ann Intern Med* 2015; 162:630-638.
7. Hourigan S, Chern LA, Grigoryan Z et al. Microbiome changes associated with sustained eradication of *Clostridium difficile* after fecal microbiota transplantation in children with and without inflammatory bowel disease. Accepted abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington, DC: DDW; 2015.
8. Chogle A, Minjens S, Saps M. Pediatric IBS: An overview of pathophysiology, diagnosis and treatment. *Ped Ann* 2014; 43:e77-e82.
9. Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303:G775-785.
10. De Roest RH, Dobbs BR, Chapman BA, et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *Int J Clin Pract.* 2013; 67:895-903.
11. Chumpitazi B, Hillister E, Cope JL, et al. Gut microbiome markers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with irritable bowel syndrome. Accepted abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington, DC: DDW; 2015.
12. Huertas-Ceballos AA, Logan S, Bennett C, et al. Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No. CD003019.
13. Dinan TG, Quigley EM, Scully, et al. Hypothalamic-pituitary-gut-axis dysregulation in irritable bowel syndrome: Plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology* 2006; 130:304-311.
14. Sood MR, Liu X, Li SJ. Reduced functional connections between the hypothalamus and cortical regions in children with irritable bowel syndrome. Accepted abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington, DC: DDW; 2015.
15. Geibel J, Longo W. Pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12:3204-3212.
16. Cameron FL, Wilson ML, Basheer N, et al. Anti-TNF therapy for pediatric IBD: the Scottish national experience. *Arch Dis Child* 2015; 100:399-405.
17. Singh N, Patel M, Rabizadeh S, et al. Vedolizumab use in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Accepted abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington, DC: DDW; 2015.
18. Conrad MA, Stein R, Maxwell EC, et al. The use of vedolizumab for treatment of severe pediatric inflammatory bowel disease. Accepted abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington, DC: DDW; 2015.