

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

MANEJO INTEGRAL DEL ÍLEO MECONIAL

Trabajo de graduación sometido a la consideración del Comité Director del Posgrado en
Cirugía Pediátrica para optar al grado académico de Especialista en Cirugía Pediátrica

DRA. KARLA MARIELA CASTRO SOLANO

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio

Universidad de Costa Rica

2017

*“Pobre niño aquel que, al besar su
frente sepa a sal,
un misterioso embrujo pesa sobre él y
no tardará en morir”*

Folklor Germano, Siglo XVII

DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico a Hernán, que desde mis primeros pasos en el largo camino de la medicina ha estado ahí para tomar mi mano, apoyarme, reír a mi lado, secar mis lágrimas y ser mi motor para continuar creciendo como médico y como ser humano. Su esfuerzo y dedicación me han convencido que en el amor se crece en pareja, que estamos juntos en lo bueno y en lo malo, en los días y las noches, en las computadoras y en la ropa verde de sala...

A vos Hernán, ¡gracias por siempre haber creído en mí!

“Dos son mejor que uno, porque sacan más provecho de sus afanes. Si uno de ellos se tropieza, el otro lo levanta”

Eclesiastés 4:9-10

AGRADECIMIENTOS

- A Dios en primer lugar, que me ha dado la fuerza y paciencia para cumplir esta meta tan anhelada en mi vida. A mis papás, Carlos y Marta, y mis hermanos, Daniela y Carlos, que siempre han estado a mi lado para darme apoyo y hacerme sonreír.
- Al Dr. Edgar Cubero, que me enseñó que la simplicidad es la mejor de las armas en el quirófano, gracias por haber sido la primera persona en decirme: vamos Karla, esta apéndice la hace usted...
- A la Dra. Deborah Beauchamp, por enseñarme que la cirugía es un arte que se sostiene entre el dedo pulgar y el índice. Fue 50% mamá, 50% profesora.
- A la Dra. Chaves por haber confiado en mí y forjar en mi mente como meta únicamente la excelencia en todo lo que uno hace. ¡Su cariño lo llevo grabado en el alma!
- Al Dr. Marco Vargas, por enseñarme que vale la pena luchar hasta el final por un paciente, por agotar todas las salidas, por convertir cada día en un aprendizaje intenso. Gracias por nunca dejarme sola, ¡por ser amigo y maestro!
- A la Dra. Mora, que, en su rol de amiga y profesora, siempre ha sido un baluarte del esfuerzo y el trabajo, en la eterna persecución del balance entre la técnica quirúrgica y lo hermoso.
- Al Dr. Gerardo Mora, que me impulsó siempre a más, a buscar nuevos horizontes y a ser cada día mejor y más fuerte. A él le debo mi amor por los corazones y las grandes cirugías...
- A mis amigas del alma, que siempre han sido un apoyo incondicional, en las buenas y las malas. A Cati, mi mayor compañera en este viaje de residencia, gracias por todo, has sido un gran ejemplo y una fuente de inspiración diaria. A Cinty, mi amiga constante en las buenas y las malas, tantos años y buenos momentos. A Silvi, uno de los corazones más llenos de bondad que conozco, siempre con una sonrisa para cuando más la necesité. A Joyce, mi pequeña gran amiga, tantos años, desde nuestros primeros pasos en el HNN, hasta hoy en día. ¡Gracias nenas, sin ustedes no lo hubiese logrado!
- Al Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Nacional de Niños, por ser un refugio y un impulso, ¡eternamente agradecida!

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Cirugía
Pediátrica de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de
Doctorado Académico en Cirugía Pediátrica



Dr. German Guerrero Quesada
Especialista en Cirugía Pediátrica
Unidad de Trauma, Hospital Nacional de Niños
Coordinador del Posgrado de Cirugía Pediátrica - 2017



Dra. Laura Chaves Fernández
Especialista en Cirugía Pediátrica
Jefatura del Servicio de Cirugía General – Hospital Nacional de Niños



Dra. Karla Mariela Castro Solano
Autora

TABLA DE CONTENIDOS

Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
Firmas	v
Tabla de contenidos	vi
Resumen	viii
Lista de figuras	ix
Lista de abreviaturas	x
CAPÍTULO I – MARCO CONTEXTUAL	1
1.1 Introducción	2
1.2 Tipo de investigación	3
1.3 Objetivos	4
1.3.1 Objetivo general	4
1.3.2 Objetivos específicos	4
1.4 Antecedentes locales	5
CAPÍTULO II – MARCO TEÓRICO	6
2.1 Íleo Meconial y Fibrosis Quística	7
2.1.1 Historia	10
2.1.2 Genética e Historia Familiar	11
2.1.3 Patogénesis	13
2.1.4 Sobrevida y Pronóstico	15
2.2 Características clínicas del íleo meconial	15
2.2.1 Clasificación	16
2.2.2 Examen físico	17
2.3 Hallazgos Radiológicos	18
2.3.1 Hallazgos prenatales	18
2.3.2 Hallazgos postnatales	19
2.4 Diagnóstico	23
2.4.1 Tamizaje neonatal en Costa Rica	23
2.4.2 Criterios diagnósticos	30

2.5 Diagnóstico diferencial	31
2.5.1 Síndrome del Tapón de Meconio	31
2.5.2 Enfermedad de Hirschsprung	32
2.5.3 Síndrome de Hemicolon Izquierdo Hipoplásico	32
2.5.4 Atresia o Estenosis del Intestino Delgado	33
2.5.5 Obstrucción Meconial en Neonato Pretérmino	33
2.5.6 Otros	34
2.6 Manejo del íleo meconial	34
2.6.1 Manejo no quirúrgico	34
2.6.2 Manejo quirúrgico	37
2.6.2.1 Manejo quirúrgico en el íleo meconial simple	37
2.6.2.2 Manejo quirúrgico en el íleo meconial complicado	41
2.6.3 Manejo postquirúrgico	44
2.7 Complicaciones del íleo meconial	45
2.7.1 Gastrointestinales	45
2.7.2 Pulmonares	45
2.7.3 Inguinoescrotales	46
CAPÍTULO III – PROTOCOLOS	47
3.1 Protocolos de Manejo – Íleo Meconial	48
3.1.1 Primer Protocolo: Sospecha de Íleo Meconial	48
3.1.2 Segundo Protocolo: Manejo Integral del Íleo Meconial	49
3.1.3 Tercer Protocolo: Diagnóstico Genético del Neonato que debuta con Íleo Meconial	50
3.2 Flujogramas	51
CAPÍTULO IV – CONCLUSIONES Y REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
4.1 Conclusiones	53
4.2 Referencias Bibliográficas	54
Anexos	56

RESUMEN

El íleo meconial es una patología que requiere manejo integral y multidisciplinario. Debido a ello, resulta de vital importancia unificar los conceptos y las prácticas del personal quirúrgico, además de los servicios de neonatología, neumología, genética, gastroenterología, farmacia, radiología y cirugía. De esta forma, el manejo de estos pacientes se vuelve esquematizado, basado en evidencia, con una estructura y recomendaciones generales estandarizadas, permitiendo que independientemente del día y la hora a la que el paciente ingrese al centro de salud (fin de semana, noche, feriados, etc.), se le proporcione el mismo manejo que se le daría en horas laborales normales cuando todo el equipo está presente.

Mediante este trabajo, se realizó una investigación con literatura actual y reuniones interdisciplinarias con personal del Hospital Nacional de Niños de Costa Rica (HNN), a fin de poder diseñar un protocolo de manejo para los pacientes con íleo meconial. Se incluyeron asistentes del Servicio de Cirugía General, Neumología, Genética, Nutrición, Neonatología, Radiología y Farmacia. Unificar conceptos permite un trabajo de calidad, realizando sistemáticamente y de forma protocolaria, procedimientos medicoquirúrgicos para el tratamiento de esta patología.

Este trabajo de graduación hace una revisión bibliográfica, incluye criterios de profesionales en distintas áreas y formula un grupo de Protocolos de Manejo para el Íleo Meconial en el Hospital de Niños.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Obstrucción intestinal por íleo meconial

Figura 2: Fibrosis quística

Figura 3: Patrón autosómico recesivo de herencia en Fibrosis Quística

Figura 4: Gen CFTR Fibrosis Quística

Figura 5: Íleo Meconial

Figura 6: Neonato con distensión abdominal al nacimiento

Figura 7: Cambios en pared abdominal asociados a íleo meconial complicado

Figura 8: Radiografía de abdomen con diagnóstico compatible con íleo meconial

Figura 9: Radiografías de abdomen de pie y lateral con calcificaciones abdominales e inguinoescrotales

Figura 10: Imagen de ultrasonido abdominal con pseudoquiste meconial

Figura 11: Patrones de colon en un estudio contrastado

Figura 12: Colon por enema en íleo meconial, microcolon

Figura 13: Resultados e interpretación del test en cloruros en sudor

Figura 14: Test de cloruros en sudor, Técnica Macroduct

Figura 15: Motivos de falsos negativos en la prueba de cloruros en sudor

Figura 16: Patologías asociadas a niveles elevados de cloruros en sudor

Figura 17: Síndrome del tapón de meconio

Figura 18: Microcolon, atresia ileal

Figura 19: Hallazgos intraoperatorios en el íleo meconial

Figura 20: Manejo quirúrgico del íleo meconial

Figura 21: Opciones para el manejo quirúrgico del íleo meconial

Figura 22: Íleo meconial complicado, hallazgos radiológicos y quirúrgicos de un pseudoquiste de meconio

Figura 23: Íleo meconial complicado, vólvulos intestinal

Figura 24: Resección del íleo dilatado, anastomosis primaria término-lateral ileocólica

Figura 25: Ausencia de los vasos deferentes, vista laparoscópica

LISTA DE ABREVIATURAS

IM: Íleo Meconial

FQ: Fibrosis Quística

HNN: Hospital Nacional de Niños

ATB: Antibióticos

VO: Vía Oral

VR: Vía Rectal

IV: Intravenoso

DIOS: Síndrome de Obstrucción Intestinal Distal

CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

CAPÍTULO I

MARCO CONTEXTUAL

1.1 INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva más letal dentro de las poblaciones caucásicas, con una frecuencia de aproximadamente 1:2000-3000 recién nacidos vivos (RNV). La media de sobrevivida para pacientes con FQ en Estados Unidos de América es de 39,4 años (95% IC 37.3-41.4) según el reporte de registro de la Fundación de FQ del 2014. Los signos y síntomas que usualmente se presentan incluyen infección pulmonar, insuficiencia pancreática y cloruros elevados en sudor. Sin embargo, muchos pacientes demuestran síntomas leves o atípicos, por lo que el personal clínico debe estar atento a la probabilidad de una FQ, aunque sólo unas pocas de las manifestaciones usuales estén presentes (1,2). El íleo meconial (IM) suele considerarse la manifestación más temprana de la fibrosis quística (FQ) en el neonato. Ocasionalmente puede considerarse en la estenosis del conducto pancreático o la atresia pancreática, sin embargo, al margen de estos casos raros, el IM en general se considera un sinónimo de la fibrosis quística y es la manifestación más precoz de esta enfermedad (1,2,3,4,5,6).

La obstrucción por IM se debe a que el meconio espeso se impacta en el intestino delgado, y las complicaciones como la atresia o estenosis ileal inducidas por isquemia, la perforación del íleon y la peritonitis meconial, son frecuentes. Puede incluso asociarse un vólvulos, con o sin formación de un pseudoquistes. Los pacientes tienden a presentar vómitos biliosos, distensión abdominal y ausencia de deposiciones meconiales. Las manifestaciones pulmonares no suelen estar presentes al nacimiento, pero pueden desarrollarse tan precozmente como un cuadro de bronquiolitis (2,3,5). En el pasado, el diagnóstico tendía a realizarse una vez que el paciente ya había presentado los síntomas, sin embargo, debido a la expansión del programa neonatal de tamizaje ha habido un incremento dramático en el número de pacientes diagnosticados previo a la presentación clínica. En el 2001, menos del 10% de los casos de FQ eran diagnosticados con base en el programa de tamizaje neonatal, y ya para el 2014, se diagnosticaba un 63% (1).

El HNN brinda atención de la mejor calidad a pacientes portadores de un íleo meconial, pero no existe un protocolo que unifique las acciones interdisciplinarias en las distintas áreas que intervienen en el manejo de estos pacientes. Este trabajo busca la formulación y aplicación de un Protocolo de Manejo para Íleo Meconial en el hospital, incluyendo los servicios de cirugía general, neonatología, farmacia, neumología, nutrición, genética y radiología.

1.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Este trabajo de investigación es una revisión bibliográfica basada en la lectura de artículos recientes y libros especializados en el tema, además de las sesiones multidisciplinarias con el equipo de cirugía pediátrica, genética, radiología, farmacia, neonatología, gastroenterología y neumología del Hospital Nacional de Niños de Costa Rica (HNN).

La información correspondiente se obtuvo de revistas médicas, libros de texto y búsquedas en internet por medio de buscadores indexados tales como Biblioteca Nacional de Salud de la Seguridad Social (BINASSS), Medindex, Latindex, Pubmed, UptoDate, etc.

También se realizaron entrevistas y reuniones multidisciplinarias con asistentes del HNN de distintos servicios, tales como Cirugía General, Neonatología, Neumología, Genética, Nutrición, Farmacia y Radiología.

No existieron conflictos de interés en la realización de este trabajo de graduación.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión de tema completa y actualizada respecto al manejo integral pediátrico del íleo meconial en el Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Nacional de Niños de Costa Rica

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los signos y síntomas de un paciente portador de íleo meconial
- Caracterizar los tipos de íleo meconial y sus diagnósticos diferenciales
- Definir las distintas técnicas quirúrgicas aplicables a esta patología
- Describir las recomendaciones internacionales para el manejo y tratamiento integral de íleo meconial
- Establecer recomendaciones puntuales por parte de los servicios de cirugía general, genética, radiología, farmacia, nutrición, neumología y neonatología para el manejo integral del íleo meconial
- Proponer un protocolo de manejo integral ante un paciente portador de íleo meconial, desde sus estudios iniciales diagnósticos hasta el tratamiento definitivo

1.4 ANTECEDENTES LOCALES

En el año 2012, el Dr. Javier Brenes publica su tesis de graduación como cirujano pediatra del Hospital Nacional de Niños de Costa Rica, bajo el tema de Íleo Meconial (IM). Incluye los pacientes intervenidos en la Unidad de Neonatología hasta el año 2012 y realiza además una revisión bibliográfica del tema (7). Existe también una tesis de graduación en la sección de Neonatología, por parte de la Dra. Murillo, quien desarrolló el tema de IM.

Sin embargo, ninguna de las dos tesis implementa un protocolo de manejo interdisciplinario para dicha patología, por lo que este trabajo de graduación busca no sólo unificar conceptos en el área médico-quirúrgica, sino también ser una base para futuros estudios científicos, que utilicen el protocolo como punto de partida para el análisis de datos del centro hospitalario.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 ÍLEO MECONIAL Y FIBROSIS QUÍSTICA

ÍLEO MECONIAL

El íleo meconial (IM) es una obstrucción funcional del tracto gastrointestinal bajo, que se presenta en alrededor del 20% de los pacientes con Fibrosis Quística (FQ) (2, 5). El meconio de esta patología es más espeso, poco pigmentado, tiene un menor contenido de agua, menores niveles de sacarasa y lactasa, aumento de albúmina y disminución de las enzimas pancreáticas. La secreción de moco espeso y viscoso es el principal factor contribuyente al desarrollo de meconio pegajoso que obstruye el íleon (2,3,6,8,9). Ocasionalmente podría considerarse la existencia de IM en casos de estenosis del conducto pancreático o la atresia pancreática, sepsis intrauterina, ciertas anomalías cromosómicas, deglución sanguínea fetal y la enfermedad de Niemann Pick C, sin embargo, al margen de estos casos raros, el IM en general se considera un sinónimo de la fibrosis quística y es la manifestación más precoz de esta enfermedad (5,10).

La obstrucción por IM se debe a que el meconio espeso se impacta en el intestino delgado, y las complicaciones como la atresia o estenosis ileal inducidas por isquemia, la perforación del íleon y la peritonitis meconial, son frecuentes (Figura 1). Puede incluso asociarse un vólvulos, con o sin formación de un pseudoquiste. Los pacientes tienden a presentar vómitos biliosos, distensión abdominal y ausencia de deposiciones meconiales. Las manifestaciones pulmonares no suelen estar presentes al nacimiento, pero pueden desarrollarse tan precozmente como un cuadro de bronquiolitis (2,3,5).

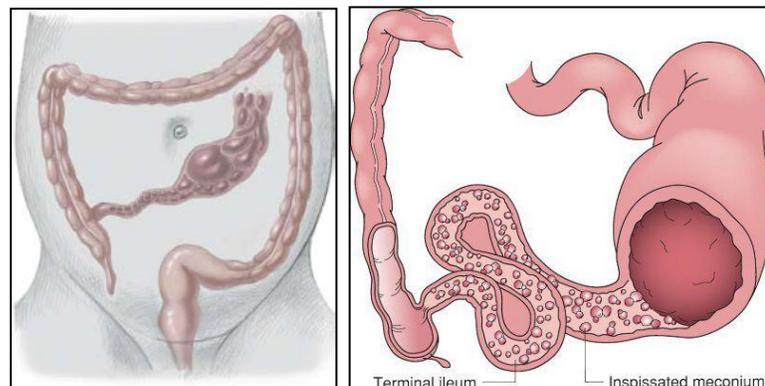


Figura 1: Obstrucción intestinal por Íleo Meconial

La impactación del meconio puede comprometer el flujo sanguíneo al intestino, induciendo necrosis y perforación. Por ende, el IM puede clasificarse en dos formas, las cuales coexisten con frecuencia similar: simple y complicado. La forma simple es causada por la obstrucción de la luz ileal únicamente, encontrándose en el transoperatorio un íleon terminal muy distendido y lleno con meconio verdoso, espeso, viscoso y plástico; proximal a ello, el meconio es líquido. Proximal a la válvula ileocecal, se encuentran concreciones meconiales, blanquecinas-grisáceas, secas, duras y pegajosas. Se encuentra también un microcolon por desuso. En la forma complicada, la distensión o un vólvulos prenatal pueden causar isquemia o necrosis, perforación, atresia, peritonitis meconial o un pseudoquistes, y puede ser una causa de intestino corto (6,9,11,12).

El microcolon o colon en desuso, puede definirse como un colon cuyo diámetro es menor pero su longitud es normal. No hay una medida absoluta o estándar para definir el microcolon, sin embargo, algunos autores afirman que un colon cuyo diámetro es menor a la distancia interpedicular en la vértebra L1, se considera microcolon. Puede también definirse como un colon con un diámetro de luz intestinal menor a la altura de unas de las primeras vértebras lumbares (13).

FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad de origen genético, y resulta ser el principal causante de IM en neonatos (3). Es la enfermedad autosómica recesiva más letal dentro de las poblaciones caucásicas, con una frecuencia de aproximadamente 1:2000-3000 recién nacidos vivos (RNV). La media de supervivencia para pacientes con FQ en Estados Unidos de América (EUA) es de 39,4 años (95% IC 37.3-41.4) según el reporte de registro de la Fundación de FQ del 2014. En los EUA la FQ ocurre aproximadamente en 1:3000 caucásicos, 1:9000 hispanos, 1:10.900 americanos-nativos, 1:15.000 afroamericanos y 1:30.000 en asiáticos-americanos. La prevalencia va en aumento aparentemente por el uso del diagnóstico en neonatos y el reconocimiento de la enfermedad en individuos con síntomas leves o daño a un solo órgano (1).

Los signos y síntomas que usualmente se presentan incluyen infección pulmonar, insuficiencia pancreática y cloruros elevados en sudor (Figura 2). Sin embargo, muchos pacientes demuestran síntomas leves o atípicos, por lo que el personal clínico debe estar atento a la probabilidad de una FQ, aunque sólo unas pocas de las manifestaciones usuales estén presentes (1).

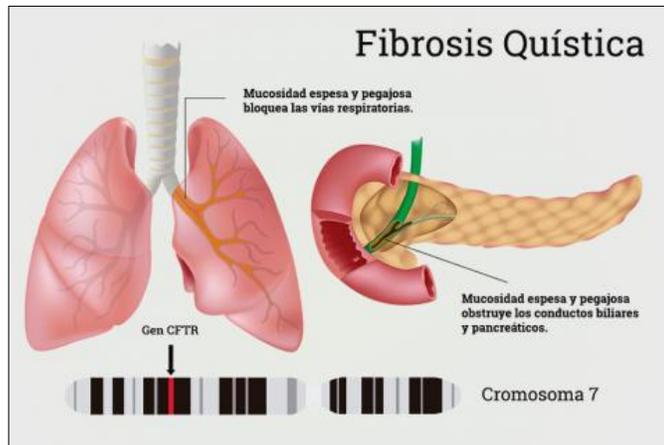


Figura 2: Fibrosis Quística

La FQ puede clasificarse en la forma clásica o no-clásica. La forma clásica se presenta en el paciente con un test de cloruros en sudor positivos y afección a uno o más órganos, la mayoría de estos pacientes tiene afección multisistémica (páncreas, tracto respiratorio, sistema reproductor, etc.). En la forma no-clásica, alrededor de un 2% de los pacientes llenan los criterios clínicos de FQ, pero tienen un test de cloruros en sudor normal o intermedio. En estos pacientes el diagnóstico depende del diagnóstico por ADN o en la medición de la diferencia de potenciales nasales. El término no-clásica tiende a aplicarse también a pacientes con afección de un único órgano (azoospermia obstructiva o pancreatitis crónica). Es más probable que los pacientes diagnosticados en la adultez con FQ, sean portadores de la forma no-clásica, con un resultado normal o intermedio de cloruros en sudor, poca afección pulmonar y poca o ninguna afección gastrointestinal. Estos pacientes tienen también una frecuencia menor en la mutación F508, en comparación con pacientes diagnosticados en la niñez, pero tienen un diagnóstico mayor de mutaciones inusuales en el CFTR, las cuales no se incluyen en el panel diagnóstico general para FQ (1).

En general es posible hablar de tres tipos de presentación de la FQ: antenatal, infantes/niños y la forma adulta:

- Antenatal: diagnosticado por hallazgos ultrasonográficos a partir de la semana 16, tales como el intestino hiperecogénico, calcificaciones en el peritoneo fetal, dilatación de asas intestinales, ausencia de vesícula, etc. (1,6,14).

- Infantes/niños: antes de la implementación del tamizaje neonatal, el 20% debutaba con IM, un 45% de los pacientes con síntomas respiratorios y un 28% con falla para progresar. En los que debutaban con IM, la edad media para el diagnóstico era de 2 semanas y para aquellos que presentan síntomas más leves o sutiles, la edad media para el diagnóstico era de 14,5m (4,2-65m). Los infantes con insuficiencia pancreática severa no tratada, pueden presentarse ocasionalmente con un síndrome de edema con hiponatremia, pérdida de electrolitos, anemia y falla para progresar debido a la malabsorción.
- Adultos: es más común que este tipo de pacientes sean portadores de síntomas leves. De cada 1000 pacientes con FQ, 7 se diagnostican con >18 años. Los pacientes que se diagnostican de adultos tienen más probabilidad que aquellos diagnosticados en la infancia de padecer síntomas gastrointestinales, diabetes mellitus, infertilidad, mutaciones genéticas inusuales, función pancreática conservada y resultados equívocos en el test de cloruros en sudor (1).

2.1.1 HISTORIA

El IM fue descrito por primera vez en 1905 por Landsteiner, quien publicó la relación entre la obstrucción intestinal del recién nacido y los cambios patológicos del páncreas, aunque inicialmente lo atribuyó a una deficiencia de una enzima putativa pancreática (2, 3).

El término FQ fue acuñado por primera vez por Fanconi en 1936, para describir la asociación de la enfermedad pulmonar crónica de la infancia con insuficiencia pancreática (2). Sin embargo, fue Anderson en 1938 quien describió la similitud histopatológica en las anomalías pancreáticas del IM y la FQ, y describió además el IM como la manifestación más temprana y severa de la problemática pulmonar-pancreática (2).

En 1948, Hiatt y Wilson publicaron el primer tratamiento quirúrgico exitoso del IM, con la supervivencia de 5 de 8 pacientes con irrigaciones salinas del meconio espeso a través de una ileostomía (2). Durante los años 50, se desarrollaron y publicaron tres procedimientos quirúrgicos exitosos, todos los cuales incluían la resección del segmento ileal dilatado donde se encontraba el meconio atascado (Mikulicz o doble barril - Bishop y Koop - Santulli y Blanc) (3).

2.1.2 GENÉTICA E HISTORIA FAMILIAR

La FQ es una enfermedad autosómica recesiva (ambos padres deben ser portadores del gen). En una pareja de portadores, el riesgo de FQ en la descendencia es del 25%, un 50% de los hijos serán portadores y el 25% restante no tendrá ninguna mutación (Figura 3). Un afectado de FQ presenta dos mutaciones, una de cada progenitor. La frecuencia de individuos portadores en la población general oscila entre 1/25 – 1/30. Es una enfermedad rara en la población negra y casi ausente en la asiática y africana. Una historia familiar positiva se encuentra presente en aproximadamente 10-40% de los pacientes con IM. La mutación genética que se asocia a la FQ se descubrió en 1989, y se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7, banda q31 (2, 3, 15). Las mutaciones más frecuentes en Costa Rica son la G542X y Δ F508, lo que coincide con lo reportado por la literatura internacional (10,16). La mutación más frecuente se debe a la pérdida del aminoácido fenilalanina en el codón 508 (F508del). Esta mutación representa alrededor del 70% de los cromosomas FQ en las poblaciones de origen europeo (15).

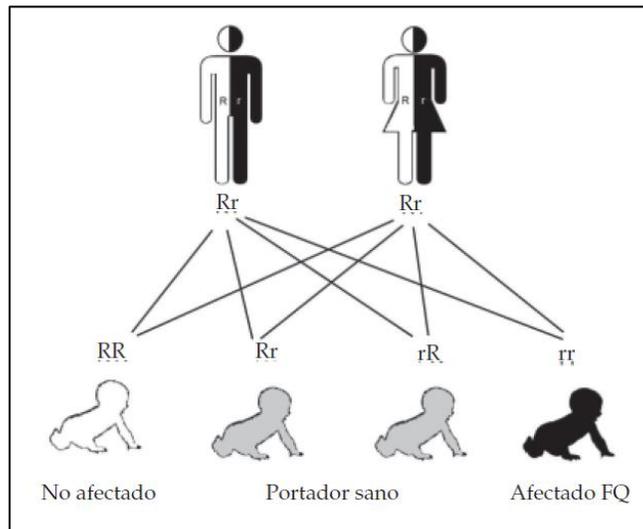


Figura 3: Patrón autosómico recesivo de herencia en Fibrosis Quística

La incidencia en la población caucásica es de 1 por 2.500 nacidos vivos, mayor que la reportada en poblaciones negras o asiáticas que oscila entre 1/15000 y 1/32.000. Se calcula que aproximadamente una de cada 25 personas es portadora heterocigota sana de alguna de las mutaciones de la enfermedad (17).

La disfunción de la proteína CFTR se produce por distintos mecanismos moleculares en base a los cuales las mutaciones se agrupan en 5 categorías:

- Clase I, incluye las mutaciones que producen una proteína incompleta incapaz de llegar a la membrana.
- Clase II, son mutaciones que modifican la estructura de la proteína e impiden su correcto procesamiento, por lo que la mayoría de las moléculas no alcanzan la membrana celular.
- Clase III, la proteína alcanza la membrana celular pero la regulación para la apertura del canal es insuficiente, incluye mutaciones severas y también mutaciones leves.
- Clase IV, incluye aquellas mutaciones que determinan un flujo reducido de iones, por lo general se trata de mutaciones leves.
- Clase V, son mutaciones que afectan a la síntesis ya que se crean señales alternativas de splicing que producen simultáneamente moléculas normales y otras de distinto tamaño por la pérdida o ganancia de un exón (15).

El tamizaje por FQ se realiza de manera rutinaria en los recién nacidos, y se basa en una combinación de marcadores bioquímicos y evaluaciones genéticas. El plan es la detección temprana de la FQ para así iniciar un tratamiento pronto, teniendo mejores resultados en los individuos que se tratan, refieren y diagnostican temprano (menor mortalidad por IM, mejor desarrollo neurocognitivo y menor retardo del crecimiento, menor costo de tratamiento en terapias a largo plazo y cobertura antibiótica) (1).

Tripsinógeno inmunorreactivo

Hay dos tipos de evaluación en el tamizaje de pacientes con FQ. Una de ellas es el tripsinógeno inmunorreactivo (IRT) y otra es el análisis de ADN para el gen CFTR. Los pacientes en los que una de las pruebas sale alterada, son sometidos a un segundo tipo de evaluación (1, 18).

El IRT es utilizado como el test de tamizaje inicial, y es sucedido por una muestra distinta del paciente (protocolo IRT/IRT). El IRT es un precursor de tripsina. En pacientes con FQ y disfunción pancreática, la liberación de enzimas pancreáticas está afectada, y el IRT no es fácilmente removido del torrente sanguíneo para ser convertido a su forma activa. De esta forma, la mayoría de los infantes con FQ tienen niveles elevados de IRT en sangre. Los niveles de IRT decaen rápidamente durante la infancia, de manera que un resultado negativo a las 8 semanas no

descarta la patología, pero un resultado positivo a la misma edad es altamente sugestivo de la enfermedad. El test inicial de IRT tiene una sensibilidad de 80% en la detección de FQ. El test de IRT es utilizado principalmente en etapa neonatal, sin embargo, podría ser útil también en infantes pequeños o malnutridos, en quienes el test de cloruros en sudor probablemente no pueda llevarse a cabo de forma exitosa (1, 18).

Análisis de ADN

El análisis de mutaciones en ADN en el gen de FQ es utilizado de forma estandarizada en el tamizaje neonatal. Se utiliza como un test de tamizaje secundario para pacientes con una evaluación de IRT anormal. Los programas de evaluación incluyen normalmente entre 23-40 mutaciones del gen, y algunos programas incluso aplican una secuenciación completa del gen. El tamizaje por un número alto de mutaciones en el gen de CFTR aumenta las probabilidades de identificar los infantes con FQ, además de elevar la tasa de identificación de variantes de secuencia raras o únicas. Los infantes con una o más mutaciones son referidos a un test de cloruros en sudor, el cual aumentará la probabilidad de diagnosticar los pacientes con FQ.

2.1.3 PATOGÉNESIS

El defecto en la FQ es una disfunción glandular exocrina-ecrina, particularmente en las glándulas que secretan moco y sudor. La proteína reguladora de conductancia transmembrana (CFTR) es en sí un complejo canal transmembrana de cloro encontrado en todos los tejidos exocrinos, y su mutación genética puede ser el mecanismo envuelto en los altos niveles de cloruro y sodio en las secreciones de sudor de glándulas que caracterizan a los pacientes con FQ (Figura 4). Por su parte en el meconio, se encuentran cantidades que duplan los valores normales de sodio, potasio y magnesio, y valores más altos de proteínas nitrogenadas (en especial albúmina) y menos carbohidratos (2, 5).

La CFTR es una proteína localizada en el polo apical de las células de los conductos en bronquios, páncreas, intestino, hígado, vasos deferentes y glándulas sudoríparas, se ha encontrado también en la membrana basolateral de las células de los conductos sudoríparas; su función es transportar el ion cloro desde el interior de la célula hacia el exterior, es un canal dependiente de AMPc. La presencia de esta proteína alterada impide el normal flujo del cloro y su acumulación intracelular

produciendo un reingreso exagerado de sodio y agua que lleva al espesamiento de las secreciones, lo que desencadena la patología que caracteriza esta enfermedad. La primera mutación encontrada fue la $\Delta F508$, presente en alrededor del 75% de la población caucásica. Posteriormente se han descrito más de 1500 mutaciones clasificadas en 5 tipos, lo cual determina su mayor o menor severidad (19).

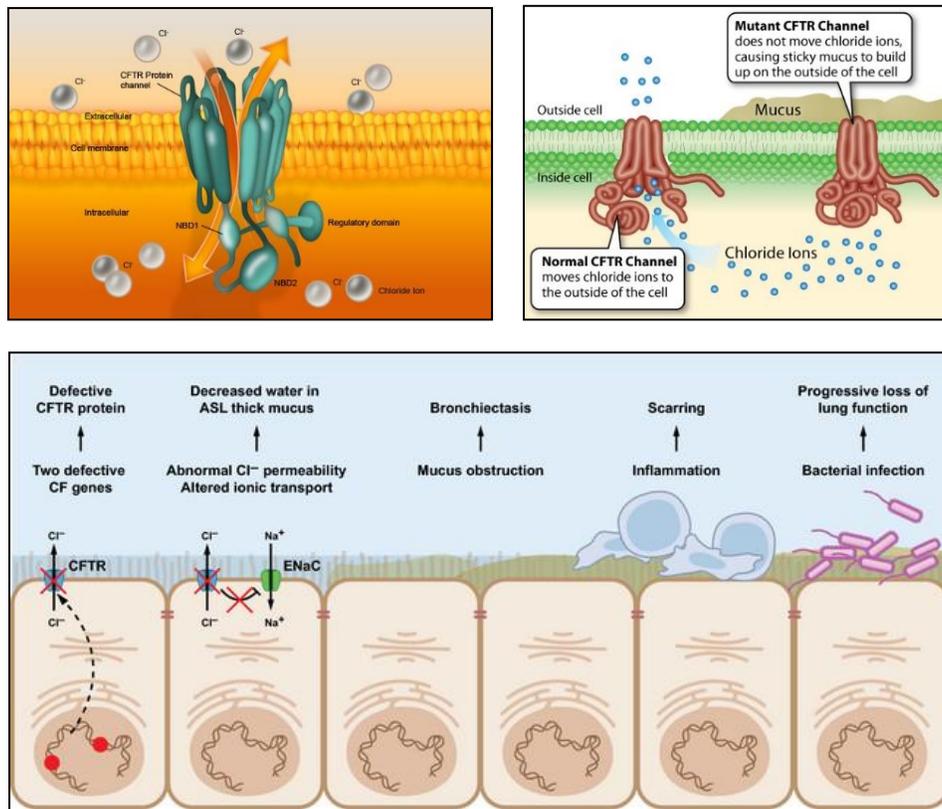


Figura 4: Gen CFTR Fibrosis Quística

Dos eventos patológicos simultáneos ocurren en el IM in útero: deficiencia pancreática enzimática exocrina y secreción de un moco hiperviscoso por glándulas intestinales anormales. Este moco se acumula y causa obstrucción intrauterina del lumen, causando complicaciones como vólvulos con perforación, peritonitis, quiste y atresia. El íleon proximal se dilata, su pared se engrosa y se llena de un meconio duro y espeso (Figura 5). El intestino delgado distal y en ocasiones el colon contienen concreciones de meconio blanco-grisáceo espeso, acompañándose además de un colon inutilizado y pequeño, un microcolon (2).

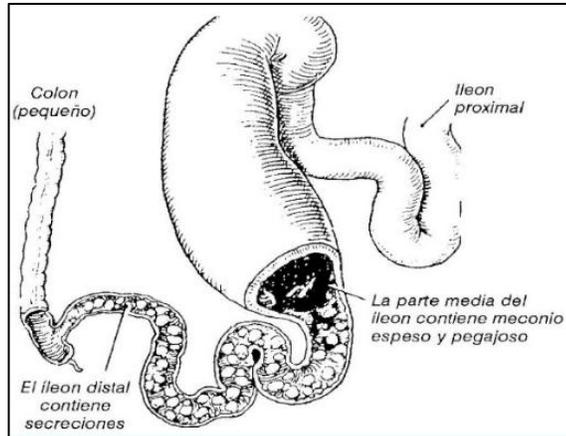


Figura 5: Íleo Meconial

2.1.4 SOBREVIDA Y PRONÓSTICO

La sobrevida en pacientes con IM se ha incrementado dramáticamente. La sobrevida de los nacidos entre 1958-1972 era de un 55%, mientras que en el período de 1973-1987 la sobrevida pasó a ser de un 96%, rondando hoy en día el 100%, y evidenciando que no existe una diferencia entre aquellos pacientes con IM o sin él. Resultados similares se han observado en torno a términos nutricionales a largo plazo, pues inicialmente se reportaba que tenían peor pronóstico los pacientes con IM, pero hoy en día se ha demostrado que no hay diferencia en los resultados nutricionales a largo plazo. En lo que respecta a la parte pulmonar, la literatura no es tan homogénea y, si bien hay estudios que indican que no hay diferencia en el resultado a largo plazo en la función pulmonar, hay otros estudios que sí han demostrado que los pacientes que debutan con IM tienen peor pronóstico en lo que a la función pulmonar respecta, que aquellos que no (20, 21).

2.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL ÍLEO MECONIAL

La FQ afecta múltiples órganos y sistemas, causando entre ellos alteraciones en el sistema respiratorio, senos paranasales, enfermedad pancreática, prolapso rectal, enfermedad

hepatobiliar, infertilidad, desórdenes musculoesqueléticos, trombosis venosa recurrente, anemia, nefrolitiasis, nefrocalcinosis y como manifestación más temprana, el IM (1).

El cuadro clínico del IM es el resultado de la obstrucción del intestino delgado distendido lleno con meconio, que se estrecha hasta el íleon distal no utilizado e impactado con perdigones de moco incoloro. El colon que aún no se ha utilizado es pequeño y sólo contiene pelotillas de moco espeso. A menudo se le conoce como microcolon, un nombre erróneo, porque se distiende de inmediato cuando llega el contenido intestinal (3).

2.2.1 CLASIFICACIÓN

Existe un espectro de trastornos clínicos que comparten características del IM, entre ellos el IM sin FQ, obstrucción por meconio en el neonato pretérmino y síndrome por tapón de meconio (3).

A) Íleo meconial simple o no complicado

La distensión del IM simple está presente al nacer, y es típica de esta patología (Figura 6). En el neonato con IM no complicado hay distensión y vómito biliar en las primeras 24-48h de vida, no se observa salida de meconio por el recto y algunas veces se detecta una masa pastosa en el abdomen. (2,3,10,13,22).



Figura 6: Neonato con distensión abdominal al nacimiento

B) Íleo meconial complicado

En contraste con el IM simple, el IM complicado puede presentarse in útero o postnatal, con evidencia de obstrucción intestinal complicada, dados los hallazgos de perforación/necrosis: eritema y edema de la pared abdominal (Figura 7), calcificaciones intraabdominales y dolor a la palpación abdominal. La perforación se produce casi en la mitad de los sujetos como consecuencia de un vólvulos o distensión y puede provocar atresia intestinal, peritonitis meconial o un pseudoquiste de meconio (2,3,6,12,13,22).



Figura 7: Cambios en pared abdominal asociados a íleo meconial complicado

2.2.2 EXAMEN FÍSICO

El neonato portador de IM normalmente nace distendido, y resulta de hecho la única variante de obstrucción intestinal en la que existe distensión abdominal previo a la deglución de aire. Se observa además asas abdominales marcadas y peristalsis visible. La digitopresión sobre un asa intestinal deja una indentación dada la consistencia como plastilina del contenido intestinal. Los hallazgos a nivel rectal no tienen mucha importancia clínica, pero lo típico es que no exista salida de meconio posterior al tacto rectal (2).

En caso de IM complicado, con perforación uterina, peritonitis meconial y la formación de un quiste, se palpará una masa abdominal y comúnmente existirán signos de irritación peritoneal. El neonato con peritonitis fácilmente puede desarrollar hipovolemia. Al pasar una sonda nasogástrica, usualmente se obtendrán más de 20mL de líquido gástrico bilioso (2).

2.3 HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

Debe tenerse presente que los hallazgos descritos a continuación de forma individual no resultan exclusivos del IM, sin embargo, juntos son altamente sugestivos de la patología. Los dividiremos en hallazgos prenatales (por ultrasonografía) y postnatales (radiografías de abdomen, ultrasonido, colon por enema).

2.3.1 HALLAZGOS PRENATALES

El diagnóstico imagenológico sonográfico intraútero es difícil, ya que el íleon puede no distenderse de manera significativa hasta tarde en la gestación. Los hallazgos sonográficos son inespecíficos y semejantes a las otras formas de obstrucción del intestino delgado. Entre los hallazgos sonográficos clásicos del IM no complicado se encuentran:

- Íleon dilatado, distendido y lleno de meconio altamente ecogénico
- Yeyuno normal o dilatado
- Colon pequeño (microcolon) y vacío
- Puede existir polihidramnios

Y en lo que respecta al IM complicado, las características sonográficas prenatales que pueden hacerlo sospechar son:

- Ascitis fetal
- Dilatación de asas intestinales
- Pseudoquistes
- Calcificaciones intraabdominales
- Hidrocele
- Polihidramnios (6,13,22,23).

2.3.2 HALLAZGOS POSTNATALES

A) Radiografías y ultrasonido

Al nacer, las radiografías de abdomen (Figura 8) mostrarán un franco patrón obstructivo, y las principales características del IM simple serán:

- Similitud en la radiografía supina o decúbito
- Gran discrepancia en los tamaños de las asas intestinales dada la configuración diferente de los segmentos abdominales
- Distensión severa de asas de intestino delgado, tanto que pueden confundirse con colon
- Mínimo o nulos niveles hidroaéreos, dado que el aire deglutido no puede pasar más allá del meconio espeso hacia los niveles inferiores intestinales
- Ausencia de gas en el recto
- Patrón de vidrio esmerilado, burbujas de jabón o aspecto granuloso (generalmente en la parte derecha del abdomen, causado por pequeñas cantidades de aire deglutido que pasan entre el meconio espeso)
- Algunos pacientes pueden presentar niveles hidroaéreos, especialmente si existen complicaciones como el vólvulo y estenosis/atresia. Por ende, la existencia de niveles hidroaéreos no excluye la presencia de IM.

En dado caso de IM complicado (Figura 9), a lo anterior se sumarán:

- Ascitis
- Neumoperitoneo
- Calcificaciones intraabdominales y/o inguinoescrotales (Figura 9)
- Pseudoquiste (Figura 10)

El hallazgo incidental de calcificaciones intraabdominales en un recién nacido sano y asintomático hace plantear como primera posibilidad el diagnóstico de una peritonitis meconial resuelta en forma espontánea durante la vida fetal, aun cuando esta forma de peritonitis meconial en menos

común. Si se encuentran calcificaciones además en el saco escrotal, ello indica un proceso peritoneo-vaginal permeable al momento de desarrollarse las calcificaciones (2,5,6,10, 13,23).



Figura 8: Radiografía de abdomen con diagnóstico compatible con íleo meconial, asas dilatadas, de distinto tamaño, pocos niveles hidroaéreos, vidrio esmerilado en cuadrante inferior derecho

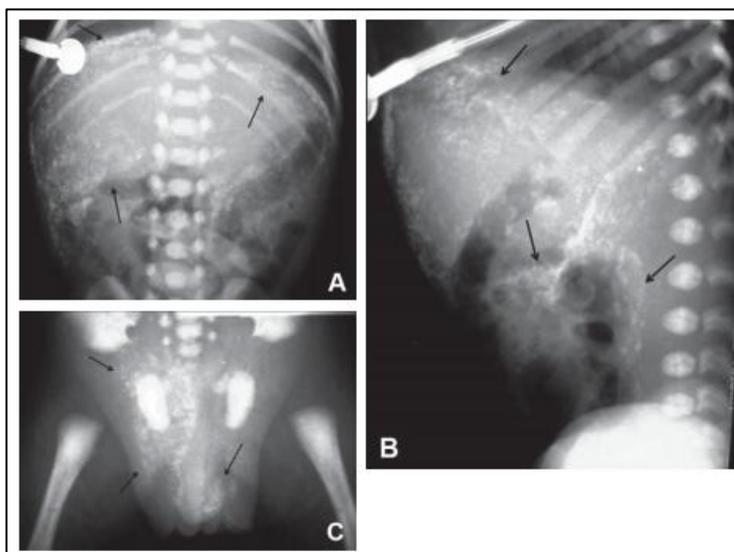


Figura 9: Radiografías de abdomen de pie (A) y lateral (B) que muestran numerosas calcificaciones. C: abundantes calcificaciones inguinescrotales



Figura 10: Imagen de un ultrasonido de un paciente de 22 semanas de edad gestacional, con una masa de meconio espeso de 2x3cm en el íleon

B) Colon por enema

Un colon por enema (con Bario, Gastrográfín, o cualquier medio hidrosoluble), mostrará un colon normalmente posicionado, con adecuada longitud, pero de calibre disminuido. Estará vacío o contendrá concreciones meconiales. Será un colon inutilizado, o “microcolon”. Este microcolon es indistinguible del que se observa en la atresia de íleon, o para el caso, de cualquier obstrucción completa baja del intestino delgado. Si existe reflujo hacia la parte distal del intestino delgado, el medio de contraste demostrará las bolitas o concreciones en el íleon, y si el reflujo asciende aún más proximalmente hacia el íleon, se demostrará al cambio de calibre de las asas distendidas previas a la impactación del meconio espeso. De esta forma, al existir reflujo del medio de contraste hacia el intestino delgado, el colon por enema es tanto diagnóstico como terapéutico. Si no hay reflujo del medio hacia el íleon, no es posible demostrar el diagnóstico de IM ni tampoco definir el punto exacto de obstrucción intestinal, y en este momento, la intervención quirúrgica se hace necesaria tanto para diagnóstico como para tratamiento (2,5,22). Hay autores que incluso indican que siempre debe intentarse llenar el intestino delgado en todos los casos, incluso aunque ocasionalmente puedan producirse perforaciones (5).

Patterns	Description	Differential Diagnosis
Normal	Normal caliber and length of the colon.	1. No Obstruction 2. Hirschsprung Disease affecting the distal segment 3. Total Colonic Aganglionosis (85%)
Microcolon	Normal length but small luminal caliber of the colon, less than the interpedicular distance of lumbar vertebrae.	1. Meconium ileus 2. Jejun-ileal Atresia 3. Total Colonic Aganglionosis
Short Microcolon	Small luminal caliber of the colon that terminates at any point before the cecum.	1. Colonic Atresia
Colonic Caliber Change	Transition from small or normal-caliber colon distally and a distended colon proximally.	1. Small Left Colon Syndrome 2. Hirschsprung Disease

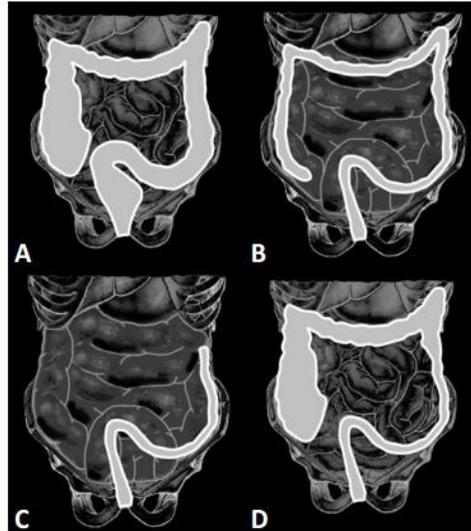


Figura 11: Patrones de colon en un estudio contrastado

C) Medio de contraste

En cuanto al tipo de medio de contraste empleado, la literatura coincide en que éste sea acuoso, y probablemente lo mejor sea utilizar el Gastrografín diluido con solución salina en una relación 3:1. El poderoso efecto osmótico de agentes hiperosmolares como el Gastrografín hace que se atraiga líquido a la luz del intestino, lo que sirve para lubricar la masa de meconio y hacer que se elimine más fácilmente, evitando la intervención quirúrgica. El Gastrografín también es beneficioso por contener Tween 80, un agente reductor de la tensión superficial y emulsificante. El uso de Gastrografín está indicado como primera opción para tratar de resolver la obstrucción, a menos que esté ya complicada (perforación o signos de peritonitis) (5).

Sin embargo, los medios de contraste hiperosmolares hidrosolubles, debido al desplazamiento de líquidos que causan, pueden producir una disminución temporal del volumen sanguíneo, con cambios asociados en la presión arterial y el gasto cardíaco. Por lo tanto, aunque estos cambios son temporales, pueden y deben ser evitados manteniendo un equilibrio de líquidos y electrolitos estable antes, durante y después del procedimiento. Esto puede evitarse diluyendo el Gastrografín a 3:1 con suero salino. Puede utilizarse también el Mucomyst (N-acetilcisteína) en el tratamiento no quirúrgico del IM, principalmente por su efecto lítico en la masa meconial (5).

Otra ventaja que tienen los medios hidrosolubles sobre el bario, es que en caso de producirse una perforación intestinal el resultado no es tan grave. Este intestino de base está comprometido, y la presión añadida del enema puede producir la perforación. Sin embargo, esta probabilidad no debe disuadirnos de realizar el colon por enema en los pacientes portadores de IM (5).

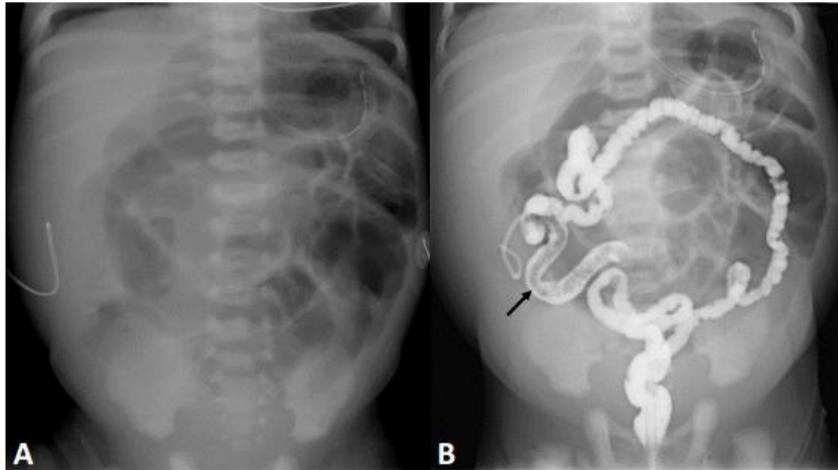


Figura 12: Íleo meconial. A) Múltiples asas dilatadas indicativas de una obstrucción baja. B) Enema con medio hidrosoluble que revela un microcolon desde el rectosigmoides hasta el ciego, con múltiples defectos de llenado (flecha) en el íleon terminal

2.4 DIAGNÓSTICO

2.4.1 TAMIZAJE NEONATAL EN COSTA RICA

El tamizaje neonatal para FQ en Costa Rica inicia como práctica universal a partir de noviembre del 2011, habiendo tenido dos experiencias previas que no incluyeron la población total de recién nacidos en el país, pero que fueron de gran utilidad para iniciar la experiencia y poner en evidencia la necesidad de incorporar la FQ como una enfermedad más con posibilidades de ser detectada en estadios tempranos. La prueba se realiza en una muestra de sangre obtenida por medio de punción capilar en el talón del recién nacido y, consiste en la detección de los niveles de Tripsinógeno Inmunorreactivo (IRT). Los niveles normales de IRT oscilan dentro de cierto rango predeterminado de normalidad dependiendo de la edad del paciente en el momento de la toma

de la muestra y por lo tanto es imprescindible conocer este dato a la hora de interpretar los resultados. Se considera como POSITIVA una muestra aquella que sobrepase el valor de 70ng/MI, si es una segunda muestra producto de la anterior, ésta se considera positiva si sobrepasa el valor de 60ng/mL. Las segundas muestras se solicitan dentro de la tercera y cuarta semana de nacimiento, y no se recomienda procesar muestras que hayan sido tomadas en niños mayores de 30 días (16).

El diagnóstico de FQ está basado en los hallazgos clínicos compatibles con confirmación bioquímica o genética. Se utilizan pruebas como el tripsinógeno inmunorreactivo (IRT), paneles de detección de mutaciones frecuentes en el gen de CFTR, secuenciación completa del gen, test de cloruros en sudor, diferencia de potenciales nasales, grasas o albúmina en heces, secreción de enzimas pancreáticas, etc. (1).

Tripsinógeno inmunorreactivo – Análisis de ADN

Como ya se abordó en la parte de genética, el tamizaje neonatal se realiza detectando niveles de Tripsinógeno Inmunorreactivo (IRT) en dos muestras distintas de sangre. De encontrarse un primer IRT elevado, se realiza un segundo confirmatorio, y posteriormente, si el segundo es positivo, se realiza un panel por las mutaciones más frecuentes (1). Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que estos paneles incluyen entre 23-40 mutaciones del gen CFTR, y a la fecha hay descritas más de 1500, por lo que muchas alteraciones del gen quedan por fuera, haciendo que los resultados negativos no incluyan a un paciente que en realidad es positivo por FQ (1, 2). El panel de mutaciones puede llegar a diagnosticar hasta un 90% de las mutaciones del gen CFTR en familias judías o población general de Estados Unidos, sin embargo, en población hispánica, alcanza tan sólo el 68,5% (1).

Según una entrevista realizada en junio del 2017 con el jefe del Servicio de Genética del Hospital Nacional de Niños de Costa Rica, el Dr. Manuel Saborío Rocafort, se realiza como parte del tamizaje neonatal con la prueba del talón, un primer IRT, y en caso de que éste tenga valores positivos, se realiza un segundo IRT. Si ambos están positivos, se monta el panel por las mutaciones más frecuentes y de ser necesario, se hace la secuenciación completa del gen.

En individuos con un resultado intermedio o positivo de cloruros en sudor, pero en quienes no se detectan dos mutaciones en el panel de mutaciones frecuentes del gen, deben utilizarse métodos

más extensos para determinar las mutaciones del gen CFTR. Esto incluye secuenciación directa, evaluación de deleciones o duplicaciones o un panel extendido de mutaciones del gen. Estas técnicas son mejores para identificar mutaciones raras y se encuentran disponibles en laboratorios comerciales a un precio razonable (1).

Cloruros en sudor

El estudio definitivo para confirmar el diagnóstico de FQ es el test de sudor. Con el método de iontoforesis con pilocarpina, se recoge sudor del antebrazo, pierna o espalda del infante, se cuantifica la cantidad y se mide la concentración de sodio y cloro. La cantidad mínima de sudor a recolectar es de 100mg, y una concentración de cloruros en sudor que exceda 60mEq/L es diagnóstico de FQ. El tamaño mínimo de la muestra es lo usualmente excluye que esta prueba se aplique en neonatos, aunque haya reportes que indiquen lo contrario. Debido a que ciertos pacientes han sido encontrados con niveles altos de cloruros en sudor, y tomando en cuenta el hecho que normalmente los neonatos tienen niveles elevados de sodio y cloruro en sudor, han hecho necesario que la prueba se aplique hasta que el neonato tenga varias semanas de edad (2).

Idóneamente el neonato debe tener al menos dos semanas de vida y >2kg de peso, para asegurar un resultado acertado del test de cloruros en sudor (1).

Las indicaciones para el test de cloruros en sudor son las siguientes:

- Infantes con un tamizaje positivo por FQ (llevado a cabo en un paciente de al menos 2 semanas de nacido y >2kg).
- Infantes con síntomas sugestivos de FQ (por ejemplo, IM)
- Niños mayores o adultos con síntomas de FQ (infertilidad masculina, infecciones respiratorias crónicas, sinusitis crónica)
- Hermanos de un paciente con FQ confirmada, si el diagnóstico no puede establecerse por evaluación genética (1).

Los infantes con un tamizaje neonatal positivo por FQ deben ser sometidos a un test de cloruros en sudor para determinar si padecen de FQ (siempre y cuando tengan al menos 2 semanas de

vida y pesen >2kg). En neonatos sintomáticos – aquellos que debutan con un IM –, el test de cloruros en sudor puede realizarse tan tempranamente como al segundo día de vida, si la cantidad adecuada de sudor logra recolectarse, aunque es más probable que los resultados sean inconclusos a esta edad, así que se recomienda esperar (1).

La interpretación de los resultados de un test de cloruros en sudor (Figura 13) depende de la edad a la que se realice la prueba:

- Recién nacidos e infantes menores de 6 meses
 - o ≤ 29 mmol/L: Normal (FQ muy poco probable)
 - o 30 a 59 mmol/L: Intermedio (Posible FQ), o Síndrome Metabólico Relacionado al CFTR (CRMS)
 - o ≥ 60 mmol/L: Anormal (Diagnóstico de FQ)
- Para infantes ≥ 6 meses, niños y adultos:
 - o ≤ 39 mEq/L: Normal (FQ muy poco probable)
 - o 40 a 59 mEq/L: Intermedio (Posible FQ)
 - o ≥ 60 mEq/L: Anormal (Diagnóstico de FQ)

Normal	Intermedio	Anormal
<ul style="list-style-type: none"> • Suficiente para descartar FQ en la mayoría de individuos • 1% de la población con FQ tiene un test normal • En pacientes sintomáticos, debe repetirse o realizarse el análisis de ADN • En pacientes con dos mutaciones CFTR, y un test normal, puede requerirse análisis del ADN parental 	<ul style="list-style-type: none"> • Debe repetirse • En infantes asintomáticos, debe repetirse 1-2m de edad, y luego a intervalos de 6-12m hasta clarificar el diagnóstico. En infantes sintomáticos, puede repetirse antes • Debe realizarse análisis de ADN • 20% de los pacientes con resultado intermedio tienen evidencia en ADN de FQ • Deben vigilarse periódicamente por la posible aparición de síntomas 	<ul style="list-style-type: none"> • >60mEq/L en dos ocasiones es suficiente para confirmar el diagnóstico • Muy raramente un individuo sano tendrá niveles de cloruros en sudor que superen >60mEq/L • En resultados positivos, debe confirmarse el diagnóstico con análisis de ADN y/o repetir el estudio

Figura 13: Resultados e interpretación del test de cloruros en sudor

Algunos pacientes asintomáticos con resultados equívocos en el proceso diagnóstico, se les da un diagnóstico temporal de “Síndrome Metabólico Asociado al gen CFTR” (CRMS), esto debido a que los resultados del test de cloruros en sudor y los síntomas pueden cambiar con la edad, además del hecho que algunas consecuencias clínicas de ciertas mutaciones en el CFTR aún no están claramente definidas (1).

Respecto a la técnica para el test de cloruros en sudor, éste se realiza aplicando pilocarpina a la piel para promover la formación de sudor. Un pequeño sistema de recolección se coloca sobre el mismo punto en la superficie de la piel y, usualmente dentro de un período de una hora se ha recolectado una cantidad suficiente de sudor. El test es indoloro, pero es difícil llevarlo a cabo apropiadamente. La técnica inadecuada causará resultados falsos. Deben recolectarse al menos 75mg de sudor (o 15µl utilizando un sistema Macroduct) en 30min para que el test sea válido (Figura 14). El edema hipoproteínémico o el uso de topiramato o esteroides a repetición, pueden conducir a un falso descenso en la concentración de cloruros en sudor (Figura 15), y patologías tales como insuficiencia adrenal o mucopolisacaridosis pueden cursar con niveles elevados de cloruros en sudor (Figura 16) (1).



Figura 14: Test de cloruros en sudor, técnica macroduct

Por errores técnicos	En pacientes con FQ:
Por baja tasa de sudoración	<ul style="list-style-type: none"> • Edema e hipoproteinemia* • Algunas mutaciones con cloruros en valores "intermedios":
	R117H (7T) 3849+10kb C-T G551S D1152H A455E IVS8-5T
* Repetir la prueba cuando se corrija esa situación.	

Figura 15: Motivos de falsos negativos en la prueba de cloruros en sudor

<ul style="list-style-type: none"> • Fucosidosis • Glucogenosis del tipo I • Mucopolisacaridosis • Hipotiroidismo no tratado* • Diabetes insípida nefrogénica* • Insuficiencia adrenal* • Hipoparatiroidismo familiar* • Eczema* • Desnutrición proteico-calórica* • Displasia ectodérmica • Infusión de prostaglandina E 1 • Anorexia nerviosa* • Disfunción autonómica • Déficit de glucosa 6-fosfatasa • Síndrome Mauriac • Pseudo hipoaldosteronismo* • Colestasis familiar
* La prueba del sudor se normaliza cuando se resuelve la patología de base.

Figura 16: Patologías asociadas a niveles elevados de cloruros en sudor

Albúmina en meconio

El hallazgo de niveles altos de albúmina en meconio puede ser utilizado de forma más temprana que el test de pilocarpina para el diagnóstico de FQ. Esta prueba detecta niveles de albúmina superiores a 20mg/g de meconio, sin embargo, pueden encontrarse falsos positivos debido a prematuridad, melena, gastrosquisis y sepsis intrauterina. También se han reportado falsos negativos. Esta prueba es sencilla y barata, fácil de interpretar dado que se utiliza una prueba de color y se obtiene de forma expedita. Las heces de un neonato sano normalmente no contienen más de 5mg/g de albúmina, mientras que en heces de pacientes portadores de FQ se encuentran en ocasiones valores de hasta 80mg/g. También se han descrito mediciones de tripsina y quimotripsina en heces, y otros centros incluso utilizan la medición de tripsinógeno inmunorreactivo en sangre. La biopsia rectal o del apéndice cecal también se utilizan para el diagnóstico (2).

Medición de diferencia de potenciales nasales

Las anomalías en la secreción de cloruros pueden ser demostradas en pacientes con FQ mediante la evaluación de la diferencia de potenciales transepiteliales nasales. El test provee evidencia que puede soportar la evidencia de la disfunción del gen CFTR y puede ser útil en la evaluación del paciente en el que el test de cloruros en sudor y la evaluación del ADN sean no concluyentes. Utilizando electrodos colocados en la cavidad nasal, se realizan mediciones de voltaje que se toman en estado basal, luego de la perfusión nasal con amiloride para bloquear el transporte de sodio y luego de la perfusión nasal con una solución libre de cloruro que contenga un agonista de AMPc para estimular el transporte de cloruros dependiente del CFTR. Los pacientes con disfunción del CFTR tendrán una diferencia de potencial alta en el estado basal, una disminución mayor que los controles luego de la aplicación del amiloride y una mínima respuesta a la perfusión con una solución baja en cloruros (1).

Otros estudios

La función exocrina pancreática puede ser evaluada de forma indirecta mediante la medición de elastasa fecal. Bajos niveles de la misma sugieren insuficiencia pancreática y soportan el diagnóstico de FQ. Niveles normales de la misma no lo excluyen. También puede evaluarse de forma directa la función exocrina del páncreas, recolectando el fluido duodenal luego de la

estimulación con secretina y colecistokinina. Los niveles bajos de enzimas pancreáticas proveen soporte al diagnóstico de FQ. Es una técnica, cara, costosa e incómoda para el paciente, por lo que pocas veces se lleva a cabo en pacientes con FQ. Información similar puede recolectarse en pacientes con insuficiencia pancreática, en quienes se calcula el porcentaje de grasa ingerida en una muestra de heces de 72h, y el resultado se encontrará elevado (1).

Una evaluación pulmonar detallada incluirá pruebas de función pulmonar (en infantes, niños y adultos), con cultivos de la vía aérea por organismos asociados a FQ, un lavado bronquioalveolar para citología y cultivo por microbios, test de diskinesia ciliar e inmunodeficiencia. La mayoría de estos test no será posible aplicarlos en infantes (1).

La evidencia de azoospermia (en varones sexualmente maduros), colangitis esclerosante, aspergilosis broncopulmonar alérgica, bronquiectasias, TAC de senos paranasales con pansinusitis crónica o pancreatitis crónica/recurrente proveen también evidencia de un desorden asociado al CFTR (1).

2.4.2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Deben existir los siguientes dos criterios para poder realizar el diagnóstico de FQ:

-
- Síntomas clínicos consistentes con FQ en al menos un órgano *
 - Evidencia de disfunción del gen CFTR, cualquiera de los siguientes:
 - Cloruros en sudor elevados >60 mmlol/L (en dos ocasiones)
 - Presencia de dos mutaciones causantes de la enfermedad en el gen CFTR, una de cada alelo parental
 - Potenciales nasales anormales
-

* El criterio de síntomas clínicos no es necesario para pacientes diagnosticados mediante tamizaje neonatal o para hermanos de pacientes con FQ quienes son diagnosticados por genotipo compartido.

La agudeza del test de cloruros en sudor y la medición de la diferencia de potenciales nasales son estudios operador dependiente, así que es crítico que las pruebas sean aplicadas por centros experimentados siguiendo un estándar específico (1).

2.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La combinación de la historia familiar, el examen físico y los hallazgos radiológicos son los tres pilares para el diagnóstico del IM. EL diagnóstico por amniocentesis y el test de pilocarpina son adyuvantes del diagnóstico. Dadas las características similares de IM con otras patologías presentes en el paciente, es necesario hacer un diagnóstico diferencial con múltiples enfermedades, entre ellas síndrome de tapón meconial, Hirschsprung, síndrome de hemicolon izquierdo hipoplásico, ano imperforado, atresia/estenosis intestinales, obstrucción por meconio en pacientes pretérmino, hipotiroidismo congénito, etc. (2,5,6,23).

2.5.1 SÍNDROME DEL TAPÓN DE MECONIO

La patogénesis de esta patología es pobremente conocida, pero se cree se asocia con hipomotilidad intestinal. Se ha asociado con FQ, prematuridad, hipotonía, hipermagnesemia, distrés respiratorio, sepsis, hipotiroidismo, diabetes y enfermedad de Hirschsprung.

Esta patología se confirma al realizar un colon por enema que muestra tapones meconiales en el colon sigmoides o el descendente. Este tapón usualmente se libera al retirar el catéter del enema y la expulsión del medio de contraste (Figura 17). Un porcentaje significativo de pacientes que presentan un tapón meconial asocian otras patologías gastrointestinales, y hasta un 14% de los pacientes con FQ tendrán un tapón meconial.

Los pacientes con un tapón meconial deben ser estudiados tanto por FQ como por enfermedad de Hirschsprung (2).

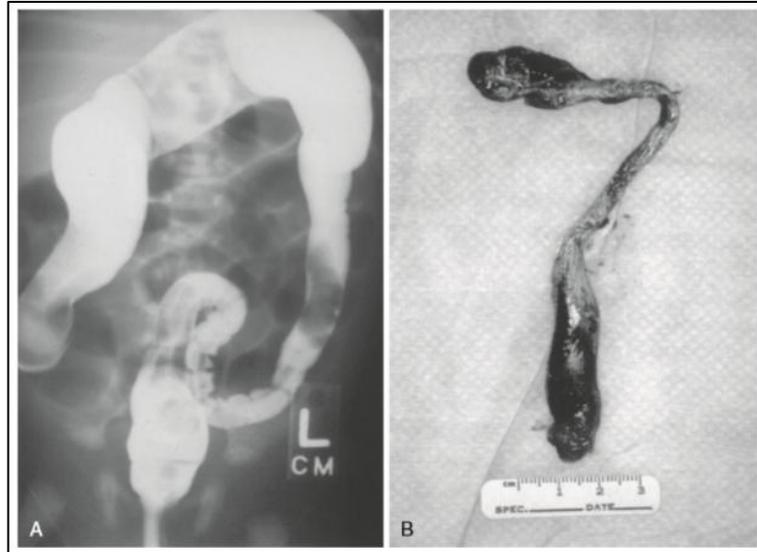


Figura 17: Síndrome del tapón de meconio. A) Colon por enema. B) Expulsión del tapón de meconio

2.5.2 ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG

La aganglioneosis total o los casos extensos de aganglioneosis, pueden simular el microcolon del IM. De hecho, prácticamente todos los casos de aganglioneosis total fueron erróneamente diagnosticados al principio como IM. El diagnóstico de Hirschsprung puede sugerirse por los hallazgos radiológicos o la manometría rectal, pero al final el diagnóstico dependerá de la biopsia rectal. Aparte de evidenciar una zona de transición, el enema contrastado en Hirschsprung difiere a uno de IM en que no demostrará los defectos de llenado típicos del IM al reflujar, sino que demostrará niveles hidroaéreos y asas distendidas (2).

2.5.3 SÍNDROME DE HEMICOLON IZQUIERDO HIPOPLÁSICO

Esta patología está confinada al hemicolon izquierdo, y simula un embudo en el colon por enema. Suele asociarse a diabetes materna, hipertiroidismo, abuso de drogas o eclampsia. También requiere una biopsia rectal para excluir Hirschsprung (2).

2.5.4 ATRESIA O ESTENOSIS DEL INTESTINO DELGADO

La atresia ileal usualmente es sugerida por un patrón de obstrucción intestinal distal, con niveles hidroaéreos asociados. Si se demuestra un microcolon en el enema contrastado, el medio de contraste no reflujará hacia el segmento proximal atrético (Figura 18), a como lo haría en el IM o en una enfermedad de Hirschsprung. Una vez sospechada una atresia, la confirmación requerirá una intervención quirúrgica. El IM puede asociarse a una atresia ileal, y los hallazgos quirúrgicos típicos del meconio pegajoso y espeso deben guiar al cirujano a esta probabilidad (2).



Figura 18: Microcolon debido a una atresia ileal

2.5.5 OBSTRUCCIÓN MECONIAL EN NEONATO PRETÉRMINO

La obstrucción funcional del lactante prematuro se está haciendo cada vez más común debido al manejo y la sobrevivencia de los pacientes en las unidades de cuidado intensivo pediátrico. Esta obstrucción, en contraposición a otros tipos de obstrucción tiende a ocurrir algún tiempo después del período neonatal inmediato (5).

Está causada por inmadurez del intestino delgado y del intestino en general, en ausencia de FQ. Esta inmadurez causa hipomotilidad e incapacidad del intestino de propulsar el contenido

intestinal delante de forma normal. Como resultado hay impactación del meconio o materia fecal en el intestino delgado, razón por la cual se ha comparado esta entidad con el IM (5,24,25).

Esta obstrucción intraluminal es causada por el acúmulo de meconio espeso en el íleon terminal o el colon derecho, pero este meconio no es alquitranado ni resistente a la irrigación convencional del enema, más bien esta última muestra ser terapéutica (2,5,25). El tratamiento suele ser conservador y consiste en irrigar el colon con múltiples enemas, que inicialmente pueden ser de solución salina y de ser necesario con Gastrografín diluido, y en otros casos se ha utilizado Mucomyst. Este proceso obstructivo puede tardar incluso varios días en resolver, pero suelen curarse sin mayores problemas (5,24,25).

2.5.6 OTROS

Dado que las calcificaciones intraabdominales no son patognomónicas del IM, deben descartarse otras patologías que comúnmente puedan cursar con calcificaciones intraperitoneales, tales como tumor de Wilms, neuroblastoma, teratoma, hemorragia suprarrenal, etc. (6).

Deben considerarse como diagnósticos diferenciales también, anormalidades inmunológicas, especialmente las inmunodeficiencias severas combinadas, en donde es posible encontrar infecciones sinopulmonares similares a las de FQ. La diskinesia ciliar primaria causa también infecciones sinopulmonares e infertilidad masculina; además los pacientes afectados son proclives a padecer de otitis media, y el 50% tendrá un situs inversus. El Síndrome de Shwachman-Diamond puede causar insuficiencia pancreática, pero es sustancialmente menos frecuente que le FQ, y se asocia con anomalías hematológicas crónicas o recurrentes (1).

2.6 MANEJO DEL ÍLEO MECONIAL

2.6.1 MANEJO NO QUIRÚRGICO

El manejo no quirúrgico del IM depende de la adecuada disolución del meconio intraluminal en una zona ileocólica permeable e indemne, no perforada.

Es necesario que se cumplan ciertas características previo a que el paciente reciba manejo médico con un enema contrastado hipertónico, y se conocen como los **Criterios de Noblett**:

- Un enema contrastado inicial debe descartar otras patologías de obstrucción intestinal distal
- Deben excluirse complicaciones tales como vólvulos, atresia, perforación o peritonitis
- El enema debe realizarse con estricta vigilancia fluoroscópica
- Administración de antibióticos endovenosos
- Un cirujano pediátrico debe atender al paciente durante el procedimiento
- El paciente debe recibir una reposición de fluidoterapia agresiva (de una a tres veces la dosis de mantenimiento) durante el procedimiento
- El paciente debe estar preparado para una cirugía de emergencia si el procedimiento se complicase (2).

Desde el reporte de Noblett en 1969, el enema con Gastrografín ha sido el gold standar del manejo no quirúrgico. La osmolaridad de esta solución hipertónica es de 1900mOsm/L, una propiedad que hace que acarree fluidos hacia el lumen intestinal, permitiendo que se libere el meconio espeso. Luego de la administración, acaecen una diuresis y diarrea osmóticas transitorias, recalando ella la importancia de la adecuada resucitación con fluidos agresiva. Adicionalmente, este producto es radiopaco, lo cual permite una administración segura monitorizada por fluoroscopia (2).

Otros agentes hidrosolubles hipertónicos, como el Hypaque al 40%, pueden también ser utilizados de forma efectiva para liberar la obstrucción intestinal, y puede prever la reacción adversa del Gastrografín en la mucosa colónica (2).

Según el Protocolo de Manejo de Patología Quirúrgica del Hospital Nacional de Niños, publicado en 2002, el colon por enema debe ser realizado bajo control fluoroscópico, con una concentración inicial de 3:1 del agente hipertónico/solución salina tibia, calculando 10-15cc/kg, 24h después del estudio inicial puede repetirse en una concentración 2:1, y de ser necesario 24h después 1:1. El Gastrografín diluido se administra por recto, sin insuflar el balón por el riesgo de perforación que ello acarrea. Debe vigilarse la diuresis, frecuencia cardíaca y presión arterial antes, durante y

después del procedimiento, administrando fluidos durante y después del estudio a 150cc/kg/d. En caso de no existir respuesta al tratamiento en las primeras 48-72h, debe considerarse la intervención quirúrgica (26).

Previo a cualquier estudio radiológico, es necesario contar con la adecuada resucitación con fluidos y la descompresión gástrica con una sonda, un examen físico completo y radiografías de abdomen que excluyan perforación intestinal o peritonitis. Sólo en ese momento, se procederá a realizar un **enema contrastado inicial diagnóstico**, con bario o un medio hidrosoluble. Una vez concluido este estudio, se puede proceder al **enema contrastado con Gastrografín** diluido en agua. El contraste se administra a través de una sonda rectal sin balón, los glúteos se comprimen alrededor de la sonda para evitar que la misma se salga y se administra el medio lentamente con una jeringa, a fin de evitar la sobredistensión y el riesgo de perforación. Cuando el medio de contraste atraviesa el colon y llega al íleon distal dilatado, el estudio concluye y el neonato es regresado a su cama para monitorización e hidratación agresiva (dos veces el mantenimiento) y regulación de la temperatura corporal. Posterior a ello debería sobrevenir el paso espontáneo de meconio a través del recto. Debe realizarse una radiografía de abdomen entre 8-12h posterior al procedimiento, a fin de definir si la obstrucción abdominal se alivió o no. Si en lugar de ello, la evacuación es incompleta y la obstrucción persiste, **puede repetirse el enema con la misma concentración de Gastrografín**. Si no ocurre evacuación luego de un segundo enema con adecuado reflujo o si el medio de contraste no refluja hacia las asas dilatadas, debe abandonarse esta técnica y planearse una intervención quirúrgica. Luego de **dos intentos de manejo no quirúrgico** con un enema hidrosoluble, se recomienda se abandone el manejo médico y se realice una intervención quirúrgica. De manera similar, si hay signos de empeoramiento de la obstrucción, mayor distensión – clínica o radiológica – o datos de peritonitis/perforación, cualquiera de ellos es indicativo de una intervención quirúrgica (2, 3, 26).

Concomitantemente al enema contrastado, pueden utilizarse enemas con solución salina tibia conteniendo **N-acetilcisteína al 1%** para promover la evacuación de meconio (3).

Posterior a un enema exitoso y una reanimación con fluidos adecuada, se administren 5mL c/6h de una solución de **N-acetilcisteína al 10%** a través de una sonda nasogástrica, a fin de diluir las secreciones gastrointestinales superiores. Además, cuando se empiece la vía enteral, con cada toma deberán administrarse enzimas pancreáticas suplementarias (2, 3).

La alimentación suplementada con enzimas pancreáticas para infantes con FQ confirmada, puede utilizarse una vez que los signos de obstrucción hayan desaparecido (3).

El éxito del manejo no quirúrgico es variable, dos terceras partes de los pacientes podrían ser tratados de esta manera. Sin embargo, en aquellos en quienes el tratamiento no quirúrgico es aplicado, pero no es efectivo, verán retrasado inevitablemente el inicio del tratamiento quirúrgico necesario, y sufrirán mayor riesgo de daño intestinal, perforación e hipovolemia. El daño a la pared intestinal puede ser causado por enemas a repetición, trauma por la punta de la sonda rectal o del balón de la misma o por el efecto en la mucosa inducido por el agente de contraste (2, 3, 6).

2.6.2 MANEJO QUIRÚRGICO

2.6.2.1 Manejo quirúrgico en el Íleo Meconial Simple

En caso de que no sea posible resolver la obstrucción intestinal posterior a la realización de un primer o incluso un segundo colon por enema, asociándoles N-acetilcisteína, es necesario llevar el paciente a sala de operaciones para la resolución quirúrgica del caso (Figura 19). Debe explorarse la totalidad del intestino, y medir estrictamente la longitud residual del mismo, definir las zonas de dilatación (2).



Figura 19: Hallazgos intraoperatorios en el íleo meconial, asas proximales del íleon distendidas, con concreciones meconiales intraluminales

A) Enterotomía con irrigación

La técnica quirúrgica que arrojó los primeros resultados positivos en lo que a supervivencia respecta, es la enterotomía con irrigación, asociada a una resección intestinal limitada, y sigue siendo la más utilizada hoy en día. Las soluciones para irrigar pueden incluir:

- Solución salina tibia
- Solución al 1% de enzimas pancreáticas
- Solución al 50% de diatrizoato
- Peróxido de hidrógeno
- Más comúnmente, una solución al 2% o 4% de *N-acetilcisteína* (2).

Durante la laparotomía, la evacuación manual del meconio espeso puede ser facilitada por la instilación de la *N-acetilcisteína* en una solución al 2% o al 4% o soluciones salinas. Los fluidos pueden administrarse de forma anterógrada a través de un tubo nasogástrico, retrógrado a través del apéndice o directamente sobre el meconio a través de una enterotomía. En caso de que se utilice el apéndice cecal, se coloca un catéter a través de la misma y se avanza hasta el íleon. Se administra cuidadosamente solución salina o una solución de *N-acetilcisteína* hacia el íleon terminal, y el cirujano comprime con delicadeza las concreciones meconiales, permitiendo que el meconio se mezcle con la solución. El catéter luego se tracciona hasta dejarlo en el apéndice, y el cirujano “ordeña” el material hacia el colon ascendente (Figura 20). Este procedimiento debe realizarse en múltiples ocasiones, y según se va avanzando el material hace el colon ascendente, éste es movilizado gentilmente hacia el colon distal y fuera del recto. Luego del procedimiento, el apéndice cecal se remueve por la técnica usual (3,26).

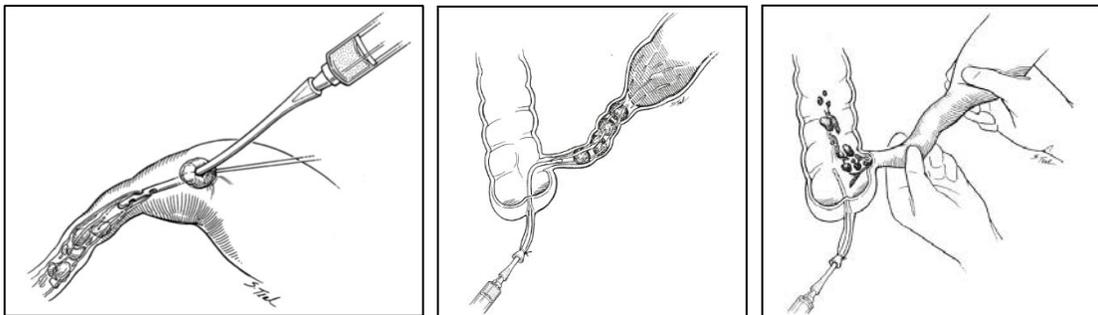


Figura 20: Manejo quirúrgico del íleo meconial. A) Enterotomía, colocación de una sonda. B) Instilación de *N-acetilcisteína* al 2 o al 4%, o suero fisiológico tibio. C) Movilización delicada del meconio hacia el colon distal

Soluciones más concentradas de N-acetilcisteína o Gastrográfín, o el uso de peróxido de hidrógeno – dado el riesgo de embolismo aéreo que acarrea –, pueden producir más riesgo que beneficio. Luego de ser solubilizado con el irrigante a través de un catéter introducido por una enterotomía, el meconio es gentilmente ordeñado distalmente hacia el colon, o es evacuado a través de la enterotomía. Luego, tanto la enterotomía como el abdomen pueden cerrarse, puede crearse una enterostomía o puede insertarse un tubo en T (2).

Este último tratamiento – Tubo en T – ha sido diseñado para ser colocado en la unión de íleon proximal distendido con el íleon distal (más colapsado), donde las concreciones de meconio intraluminales fueron halladas. Dejar este tubo en su sitio y colocar la enterotomía contra la pared abdominal anterior, asegura una fístula controlada, además de una ruta de acceso gastrointestinal para la instilación de una solución de enzimas pancreáticas, empezando en el postoperatorio uno. Entre el postoperatorio 7-14, la solución de irrigación debería pasar libremente hacia el colon, la obstrucción debe haberse liberado y después de ello el catéter puede removerse (2).

B) Apendicostomía

Una técnica alternativa es la apendectomía con apendicostomía, con evacuación del meconio o irrigación a través de esta ruta (2).

C) Cecostomía

De forma alternativa, podría dejarse un tubo en el ciego con las mismas funciones (cecostomía). Para que ésta técnica de irrigación sea funcional, el intestino debe manipularse de forma delicada, sin sobre distenderlo o sin ordeñar excesivamente el meconio en un esfuerzo por evacuarlo (2).

D) Ostomía temporal

Esta es una técnica alternativa a la enterotomía con irrigación, y puede o no asociarse a una resección parcial intestinal. Existen tres tipos principales de ostomías (Figura 21) para el caso de un paciente con IM, y se describen a continuación:

- **Miculicz:** es una enterostomía en doble boca, en la cual, el asa intestinal exteriorizada es incidida una vez que la pared abdominal está cerrada, evitando así la evacuación del meconio intraperitoneal.

Una vez que la obstrucción ha sido liberada y el paciente está estable, puede que la fístula se cierre espontáneamente y no sea necesario recurrir nuevamente al quirófano.

- **Bishop-Koop:** se realiza una resección del íleon distendido y lleno del meconio espeso. Una vez que el meconio intraperitoneal ha sido evacuado, se hace una anastomosis termino-lateral, en la que la parte distal se aboca en chimenea a la pared abdominal. Esta técnica no sólo permite la descompresión proximal del intestino, sino que además brinda un sitio de entrada para el catéter de irrigaciones a través de la boca de la ostomía en la pared abdominal, y eventualmente el cierre puede ser llevado a cabo junto a la cama del paciente, sin necesidad de llevarle a sala de operaciones (cerrando la boca de la ostomía).

De persistir una fístula luego del intento de cierre al pie de la cama del paciente, éste deberá ser llevado a sala de operaciones para el cierre formal del estoma, sea extra o intraperitonealmente. En hasta un 75% de los pacientes a quienes se les intentó el cierre al pie de la cama, es necesario el cierre formal en sala de operaciones bajo anestesia general.

- **Santuli:** en esta enterostomía la parte proximal intestinal es la que se aboca en chimenea (básicamente es lo contrario de un Bishop-Koop), y el íleon distal es anastomosado termino-lateral al íleon proximal en un plano apenas subfascial.

Mediante esta técnica es posible no sólo descomprimir el íleon distal, sino también irrigarlo. Tal como en el Bishop-Koop, es posible colocar una sonda a través de la ostomía hacia la parte distal del intestino para las irrigaciones postquirúrgicas con un agente solubilizante. Este estoma debe cerrarse tempranamente para evitar las complicaciones asociadas a una fístula de alto gasto y las pérdidas de fluidos y electrolitos que ésta acarrea (2,3,4,22).

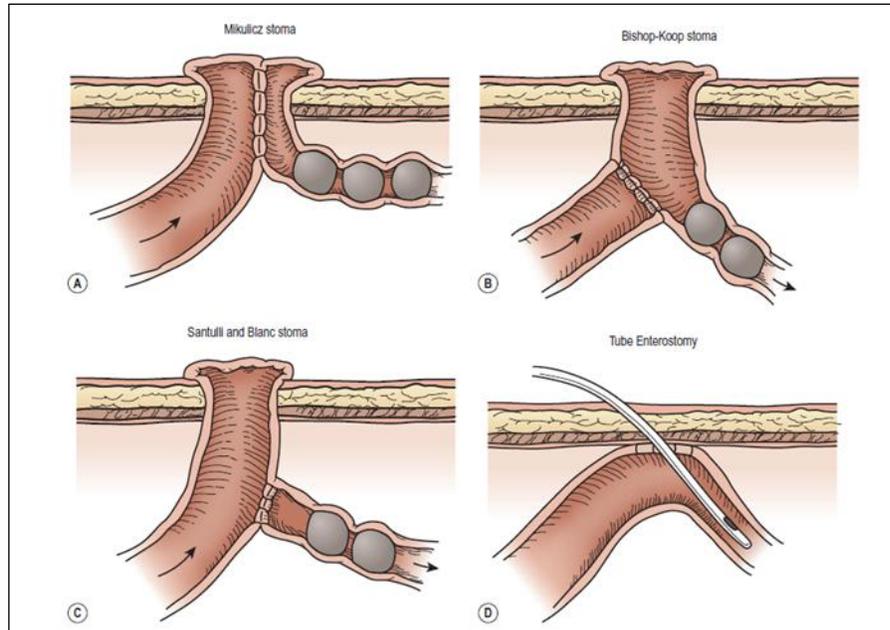


Figura 21: Opciones para el manejo quirúrgico de íleo meconial. A) Ileostomía tipo Mikulicz, doble barril. B) Bishop-Koop. C) Santulli. Tanto el Bishop-Koop como el Santulli requieren una anastomosis intraabdominal. D) Colocación de un catéter de goma para irrigaciones.

2.6.2.2 Manejo quirúrgico en el Íleo Meconial Complicado

En el caso del IM complicado, siempre es necesaria una cirugía, con la excepción de una poco común perforación intrauterina que haya dejado un remanente indicador de meconio extraluminal intraperitoneal calcificado, una perforación sellada de forma espontánea y sin interrupción de la continuidad intestinal. Otro hallazgo de este último proceso intrauterino es el meconio calcificado que se encuentra en la túnica vaginalis de un paciente operado de una hernia o en una radiografía abdominal.

En contraste con esto, las indicaciones quirúrgicas incluyen:

- Persistencia de la obstrucción intestinal
- Una masa abdominal que aumenta de tamaño
- Signos de peritonitis (edema de la pared abdominal y cambios de coloración en la misma, dolor a la palpación abdominal y hallazgos clínicos y de laboratorio de una sepsis en curso).

Peritonitis meconial

- A) La peritonitis meconial puede tener múltiples variantes. Un pseudoquiste de meconio es el resultado del meconio que se acumula por semanas o meses en la cavidad peritoneal (Figura 22 y 23). Una pared fibrosa del pseudoquiste calcificado se forma alrededor de la acumulación de meconio, y las asas intestinales que no están afectadas están periféricas a este quiste.



Figura 22: Íleo meconial complicado, hallazgos radiológicos y quirúrgicos de un pseudoquiste meconial, producto de la acumulación durante semanas de meconio en la cavidad peritoneal

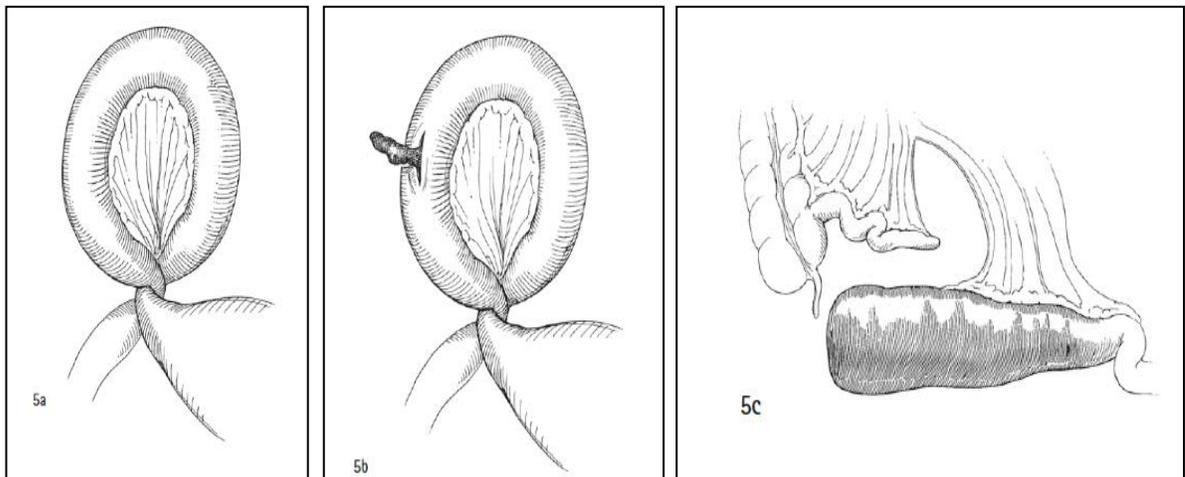


Figura 23: Íleo meconial complicado. Vólvulos intestinal (A), que puede llevar a perforación (B) y la concomitante acumulación de meconio que lleva al pseudoquiste (C).

- B) Otra variante es la peritonitis meconial adherente, la cual ocurre cuando la cavidad abdominal se contamina por semanas o meses con meconio antes del parto. Las adherencias densas y vasculares dificultan la liberación de las asas. Pueden encontrarse calcificaciones dispersas.
- C) Cuando la perforación ocurre sólo días antes del nacimiento, se encuentra un abdomen lleno de ascitis meconial y las calcificaciones están ausentes.
- D) La cuarta variante de la peritonitis meconial es la ascitis meconial infectada, por bacterias que penetran desde las asas intestinales perforadas hacia el peritoneo (2).

Al final de la cirugía, es mandatorio revisar y datar la longitud intestinal, y es crítico realizar la resección intestinal de forma conservadora. Luego de la resección del segmento obstruido y dilatado, las concreciones de meconio residuales son irrigadas y la se puede llevar a cabo una anastomosis ilecólica (Figura 24). Es necesario que el cirujano conozca las múltiples opciones quirúrgicas para el abordaje de condiciones tales como vólvulos, atresia, intestino isquémico o peritonitis meconial. Solamente el hallazgo de una peritonitis bacteriana difusa contraindica una anastomosis primaria. Los procedimientos antes mencionados de Bishop-Koop, Mikulicz y Santulli son aplicables también para el manejo del IM complicado (2, 3, 4).

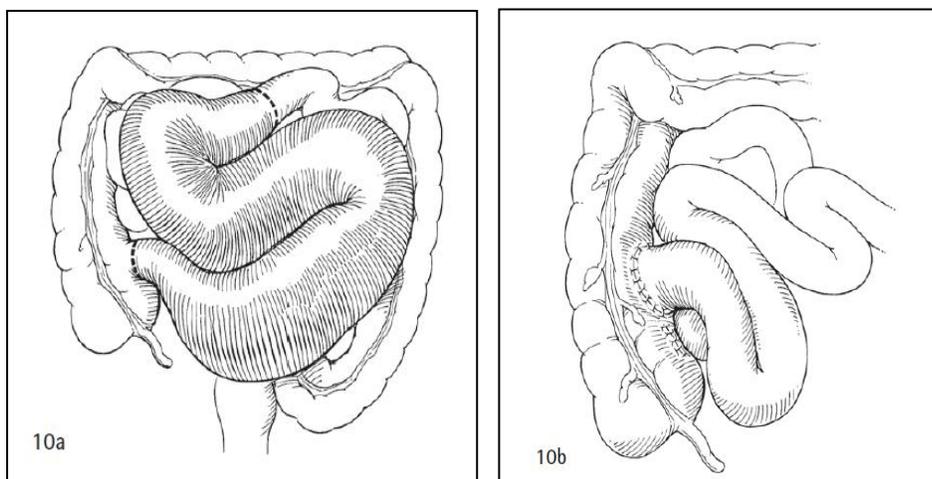


Figura 24: Resección del íleon dilatado con anastomosis primaria término-lateral ileocólica

2.6.3 MANEJO POST QUIRÚRGICO

N-acetilcisteína / Vía Enteral y Enzimas Pancreáticas / Nutrición Parenteral

Luego de la cirugía, la atención debe concentrarse en dar soporte a la fisiología general del infante y en la evacuación del espeso meconio residual, proximal o distal. Esto puede ser abordado con la instilación de una solución de N-acetilcisteína (Mucomyst) al 2 o 4% a través de una sonda nasogástrica, lo cual permitirá solubilizar el meconio residual. Cuando se verifique la permeabilidad intestinal mediante la clínica o a través de una radiografía de abdomen, puede iniciarse la vía enteral con una fórmula esencial – acompañándose además de enzimas pancreáticas –. En dado caso de prolongación del íleo postquirúrgico o de un Síndrome de Intestino Corto producto de la cirugía, debe tomarse en cuenta la alimentación parenteral pronta, y considerar esta vía de alimentación como una opción a largo plazo en el tratamiento de estos pacientes (2).

Antibioticoterapia / Terapia Respiratoria

Se recomiendan antibióticos parenterales de corto plazo en el manejo post quirúrgico del IM simple o complicado. Antibióticos de larga duración o más dirigidos, pueden ser utilizados para minimizar complicaciones pulmonares (2).

Diagnóstico

Ésta es probablemente la parte más importante en el cuidado postquirúrgico del paciente con IM, ya que debe **definirse si la FQ es la causante o no del cuadro obstructivo abdominal**. Existe un grupo de pacientes descrito en la literatura, en quienes se encuentra un cuadro de obstrucción del intestino delgado por meconio espeso, pero en la evaluación tienen cloruros en sudor negativos, y se les aplica el mismo esquema de manejo que en los pacientes con IM y FQ; estos casos deben distinguirse cuidadosamente a los pacientes portadores de un tapón meconial, pues la obstrucción de meconio está circunscrita al intestino delgado. Esta condición se ha descrito en pacientes pretérmino, de bajo peso al nacer, hermanos sin FQ, aplasia pancreática parcial y en

pacientes con una estenosis del conducto pancreático. Los anteriores son diagnósticos diferenciales que tomar en cuenta en pacientes con IM y FQ (2).

2.7 COMPLICACIONES DEL ÍLEO MECONIAL

2.7.1 GASTROINTESTINALES

Dentro de las más comunes se encuentran el prolapso rectal y una alta frecuencia de invaginación intestinal. En los niños y adolescentes con FQ, la más común de este tipo de complicaciones es la obstrucción distal, denominada *Síndrome de Obstrucción Intestinal Distal o Síndrome Equivalente al Íleo Meconial* (DIOS por sus siglas en inglés), y una vez establecido el diagnóstico de DIOS, el tratamiento es con N-Acetilcisteína y Gastrográfín, ambas por vía oral y rectal, raramente requiere manejo quirúrgico. Es posible encontrar también casos de apendicitis aguda o crónica por obstrucción de la luz apendicular.

Otra complicación común es la malabsorción de carbohidratos, grasas y proteínas, la cual empeora además por una deficiencia de disacaridasa y las secreciones biliares espesas, que producen ictericia y malabsorción de grasas. Son comunes en esta población la colelitiasis, la colecistitis crónica con cálculos, la diskinesia biliar y las estenosis colónicas, en especial en el colon derecho (2,3,12).

2.7.2 PULMONARES

Alrededor del 95% de los pacientes presentan afección pulmonar, aunque en grados diferentes, incluso entre hermanos. En los niños pequeños sin diagnóstico aún de FQ, es común el diagnóstico en el servicio de emergencias de “bronquiolitis recurrente de mala respuesta al tratamiento”. En la enfermedad avanzada pueden encontrarse bronquiectasias, hemoptisis, uñas en palillo de tambor y como signo tardío, cianosis (14).

La alta morbimortalidad asociada a pacientes con IM tiene predominantemente un origen pulmonar, debido a sepsis bacteriana y bronconeumonías. Los pacientes con FQ que presentaron un IM tienen peor función pulmonar y mayor enfermedad pulmonar obstructiva entre los 8-12

años, que aquellos con FQ sin IM. Cuando se presenten microorganismos como *Pseudomonas*, coliformes u otros patógenos, el uso agresivo de penicilinas semisintéticas y aminoglucósidos han mostrado mejorar la sobrevida y el resultado, incluso si son utilizados de manera profiláctica. Finalmente, el uso agresivo de terapia física y drenajes posturales, pueden minimizar las complicaciones pulmonares (2).

La disfunción del canal de cloro en el epitelio respiratorio determina una alteración en las secreciones bronquiales, con aumento de su viscosidad y alteración de la depuración mucociliar. La infección endobronquial con microorganismos característicos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, induce un proceso inflamatorio persistente y no controlado; se desencadena un círculo vicioso que conduce a la tríada característica de la enfermedad: obstrucción bronquial-inflamación-infección, que librada a su evolución natural conduce a daño pulmonar irreversible, con bronquiectasias, insuficiencia respiratoria y muerte (14).

2.7.3 INGUINOESCROTALES

Se ha reportado que los pacientes portadores de FQ tienen mayor incidencia de hernias e hidroceles, además de una mayor incidencia de criptorquidias. Dos características clínicas deben alertar al cirujano de la probabilidad de encontrar un paciente con FQ al estar operando una hernia inguinal: las calcificaciones en el saco escrotal, y la ausencia de *vas deferens* (Figura 25). Ambos hallazgos son indicativos para someter al paciente a una prueba de cloruros en sudor. Adicionalmente, varones infértiles sin *vas deferens* pueden ser en realidad heterocigotos asintomáticos portadores de un gen de FQ (2).

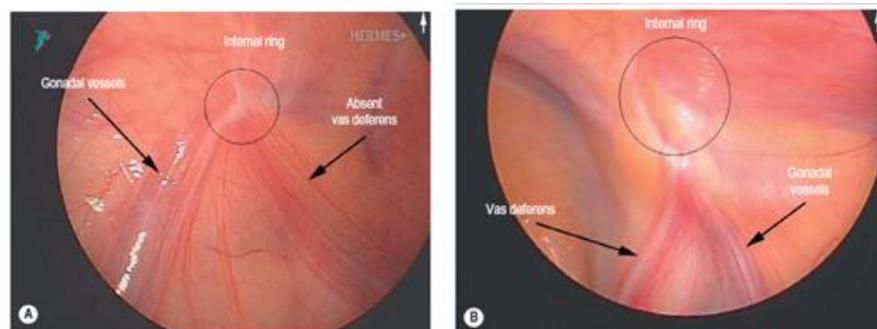


Figura 25: Ausencia de los vasos deferentes. A: Vista laparoscópica de un paciente con ausencia de vasos deferentes. B: Comparación laparoscópica de un paciente de edad similar con vasos deferentes normales

CAPÍTULO III

PROTOCOLOS

3.1 PROTOCOLOS DE MANEJO – ÍLEO MECONIAL

Los protocolos propuestos que a continuación se presentan, se basan en la literatura más reciente y de peso respecto al manejo del IM.

Se tomaron en cuenta las opiniones, propuestas y conductas de manejo de varios servicios del Hospital Nacional de Niños de Costa Rica, y se llevaron a cabo múltiples sesiones interdisciplinarias, a fin de homogenizar los conceptos, esclarecer conductas y plantear flujogramas. Algunos de los participantes para la realización de estos protocolos fueron:

Cirugía Pediátrica: contamos con la participación de la Dra. Laura Chaves Fernández, jefe de servicio. El Dr. Minor González Quirós, la Dra. Norma Ceciliano y la Dra. María Gabriela Jiménez.

Neonatología: contamos con la participación del Dr. Jaime Lazo, jefe de servicio, y el Dr. Carlos Paniagua, jefe de posgrado.

Genética: tuvimos la participación del Dr. Saborío, jefe de servicio

Neumología: contamos con la ayuda del Dr. Solís y del Dr. Soto

Radiología: participamos en reuniones y entrevistas con el Dr. Luis Lobo, jefe de servicio, y el Dr. Marco Quesada

Nutrición: se contó con la participación de la Dra. Gabriela Jiménez

Farmacología: entrevistamos a la Dra. Solís, respecto a la situación actual y las recomendaciones para el uso de N-Acetilcisteína.

3.1.1 PRIMER PROTOCOLO: SOSPECHA DE ÍLEO MECONIAL

Una vez que el profesional se encuentra familiarizado con las características clínicas del paciente con IM, le será más fácil reconocerlo. Sin embargo, hay casos que resultan un reto, que no

muestran la forma clásica de los signos y síntomas de la patología, y que requieren de mayor sospecha diagnóstica que otros.

El primer protocolo de manejo propuesto a continuación está enfocado a la sospecha inicial que el médico pueda tener. Es el caso de un paciente neonatológico con datos de obstrucción intestinal, que se aborda al principio con signos y síntomas inespecíficos y que, al ir desglosando los hallazgos de laboratorio y gabinete, inclinan la balanza a una posible sospecha de IM. Este protocolo incluye un examen físico detallado, la colocación de una sonda nasogástrica y el estudio inicial de radiografía simple de abdomen. Según los hallazgos de este enfoque inicial, el médico dirigirá sus esfuerzos diagnósticos más hacia una obstrucción intestinal alta o una baja, en donde en este último grupo, encontraremos como probabilidad, el IM.

3.1.2 SEGUNDO PROTOCOLO: MANEJO INTEGRAL DEL ÍLEO MECONIAL

Una vez que la sospecha clínica se encarrila al manejo de un posible íleo meconial, se desglosa el algoritmo de manejo que ha sido uno de los principales motivos de este trabajo de investigación (Figura 27). Este algoritmo incluye pasos de abordaje inicial sumamente importante, como son la estabilización del paciente, la corrección de anomalías hidroelectrolíticas, antibioticoterapia, hemocomponentes, hidratación, laboratorios, estudios radiológicos desde radiografías simples de abdomen hasta colon por enema, decisiones quirúrgicas, inicio de N-Acetilcisteína o enzimas pancreáticas, etc.

Debe recalarse que este tipo de flujogramas son una guía, un patrón. Lo más importante es el criterio médico frente al comportamiento del paciente. En caso de pacientes que requieran una intervención quirúrgica de emergencia, por ejemplo, con un síndrome compartimental abdominal o datos de insuficiencia respiratoria, debe utilizarse un comportamiento agresivo en pro de la vida del paciente, sin necesidad de cumplir paso por paso las recomendaciones del flujograma. Cada paciente es distinto, debe individualizarse, por lo que ésta guía no siempre podrá ser aplicada a plenitud.

3.1.3 TERCER PROTOCOLO: DIAGNÓSTICO GENÉTICO DEL NEONATO QUE DEBUTA CON ÍLEO MECONIAL

Este tercer flujograma (Figura 28) se realizó pensando en la necesidad de contar prontamente con un diagnóstico certero en los pacientes que debutan con un IM en etapa neonatal. Es necesario establecer si el paciente es o no portador de un FQ, y con base en ello, iniciar pronto tratamiento médico.

Debido a ello, las reuniones interdisciplinarias con genética, neumología, cirugía, farmacia y neonatología, permitieron desarrollar este flujograma, en busca de un diagnóstico pronto, sin tener que esperar cierto peso o cierta edad del paciente, para poder esclarecer la presencia de FQ.

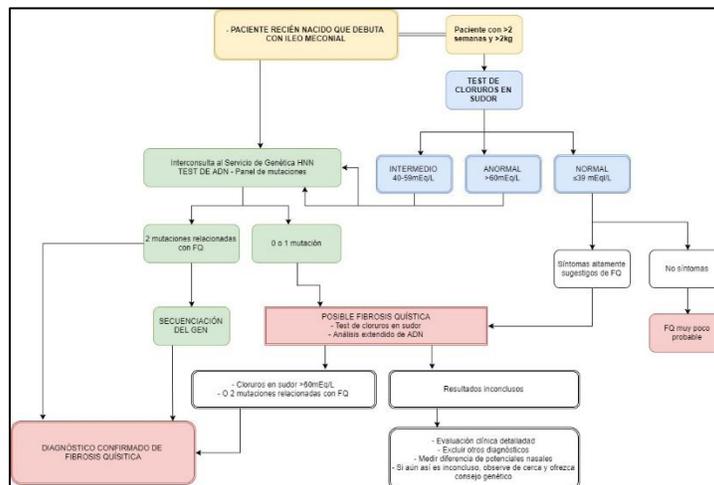
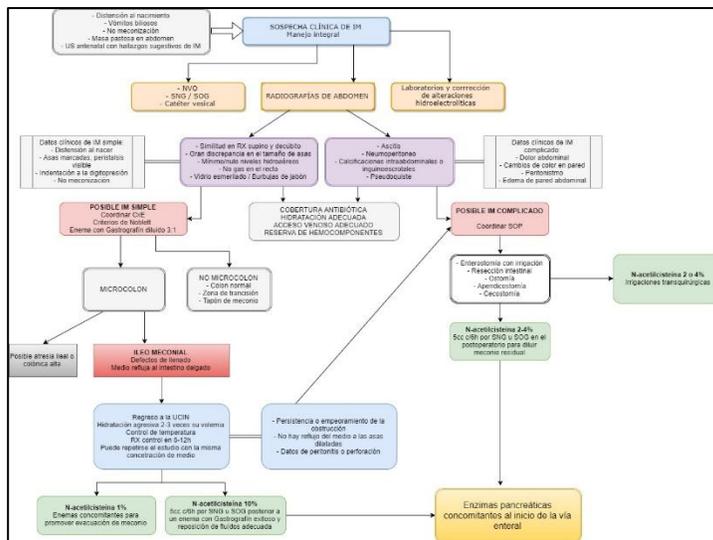
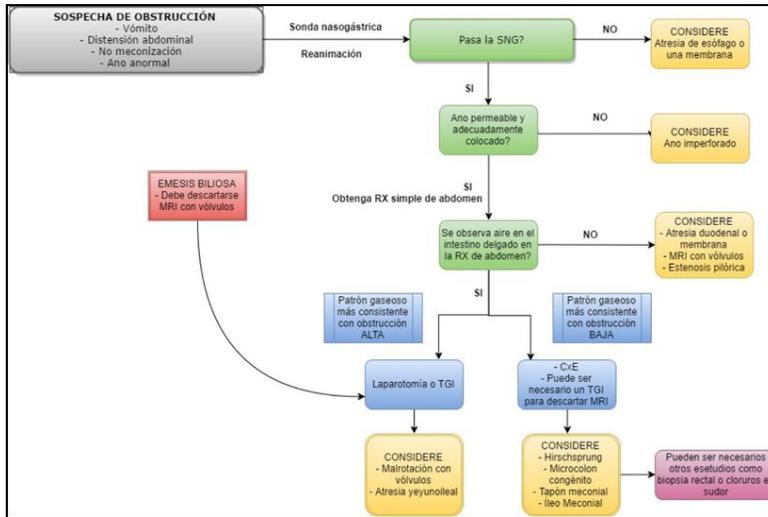
Se destaca la interconsulta pronta al servicio de genética una vez que un paciente se diagnostica con un IM. El servicio de genética realizará el test de mutaciones más comunes asociados al gen CFTR, con una posible posterior secuenciación completa del gen y un diagnóstico en menos de dos semanas de FQ.

De los detalles más importantes de este flujograma, está el diagnóstico temprano, que no está atado de manos por un paciente menor de dos semanas o menor de dos kilos, pues el test de mutaciones no requiere un peso o una edad mínima.

Una vez alcanzadas las dos semanas de vida o los 2kg de peso, podrá llevarse a cabo el test de cloruros en sudor, para demostrar la disfunción del gen, pero ya no será una piedra en el camino en caso que el mismo no pueda recolectarse de forma adecuada o tenga resultados falsos negativos.

3.2 FLUJOGRAMAS

Ver en Anexos



CAPÍTULO IV
CONCLUSIONES
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

4.1 CONCLUSIONES

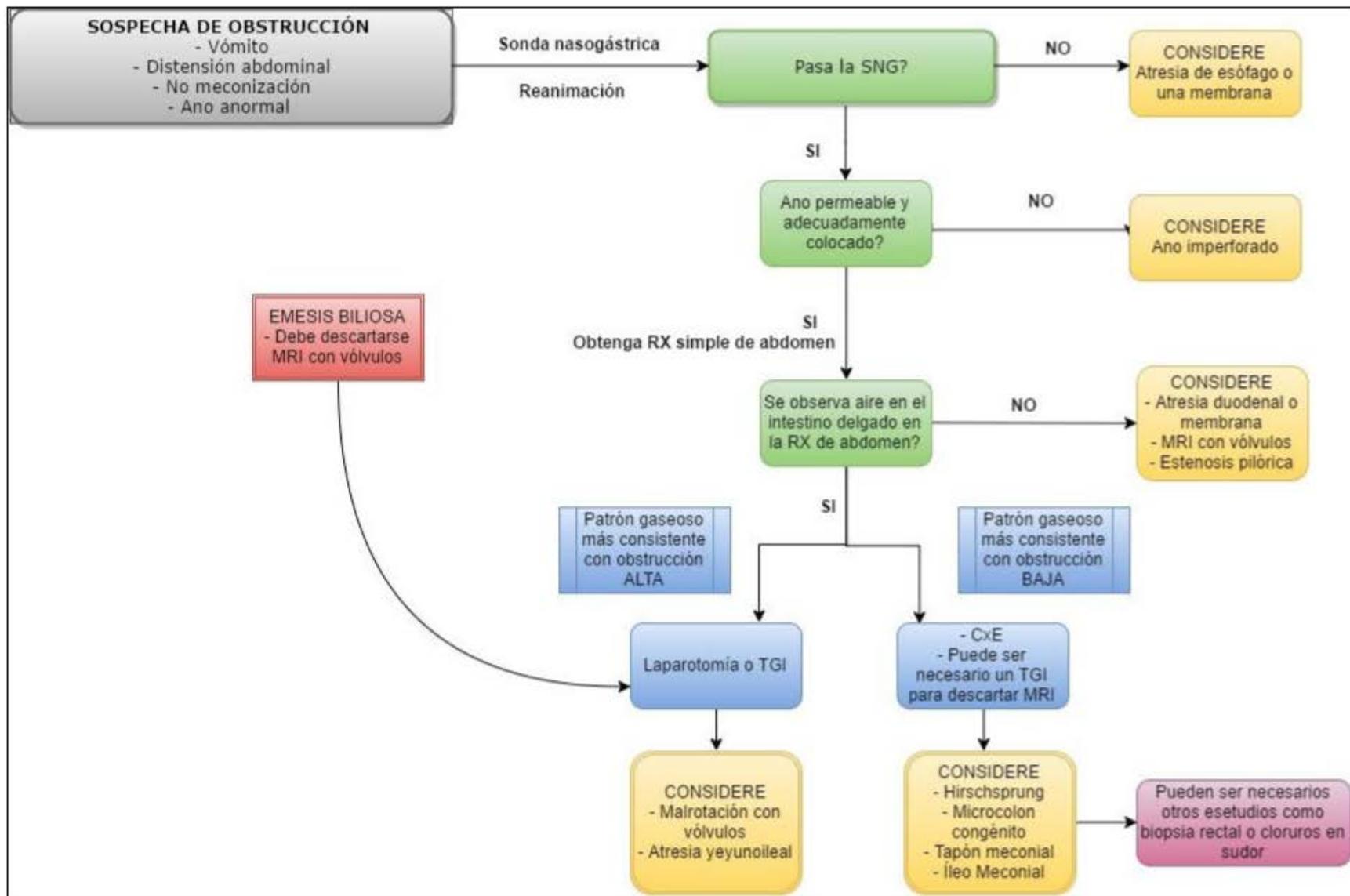
- Los pacientes portadores de un íleo meconial presentan distensión desde el nacimiento, vómitos biliosos y escasa o nula meconización.
- En caso de presentar un cuadro complicado, éste incluirá cambios en la coloración de la pared abdominal, dolor a la palpación, signo de indentación al palpar abdomen y puede presentar inestabilidad hemodinámica.
- El íleo meconial se clasifica en simple o complicado. En el complicado es posible encontrar un vólvulos, perforación, peritonitis meconial, adherencias meconiales o un pseudoquistes.
- El íleo meconial simple puede tratarse y diagnosticarse inicialmente con un enema contrastado con gastrografín diluido 3:1. El estudio puede repetirse de no ser exitoso la primera vez. Posterior a ello, si no es efectivo, debe llevarse el paciente a sala de operaciones.
- Dentro de las técnicas quirúrgicas aplicables al íleo meconial, encontramos la enterostomía con resección parcial e irrigación, las ostomías, la resección con anastomosis primaria y la instilación de N-acetilcisteína al 2 o al 4%, o suero fisiológico tibio para solubilizar las concreciones de meconio, e impulsarlas cuidadosamente hacia el colon.
- El uso de N-acetilcisteína está ampliamente detallado en la literatura internacional, y es una práctica clínica fundamental en el manejo del íleo meconial, pre, trans y post quirúrgico.
- Una vez que el paciente se diagnostica con íleo meconial, debe interconsultarse prontamente al servicio de genética, a fin de solicitar el panel de mutaciones más frecuentes para el gen CFTR, procurando un pronto diagnóstico en los pacientes con Fibrosis Quística que debutan con Íleo Meconial.
- Los flujogramas de manejo establecidos pueden funcionar como un protocolo de manejo que dirija el diagnóstico inicial y tratamiento de pacientes con íleo meconial, y recomendamos sean aceptados por parte del Hospital Nacional de Niños, como una guía de manejo para esta patología.

4.2 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

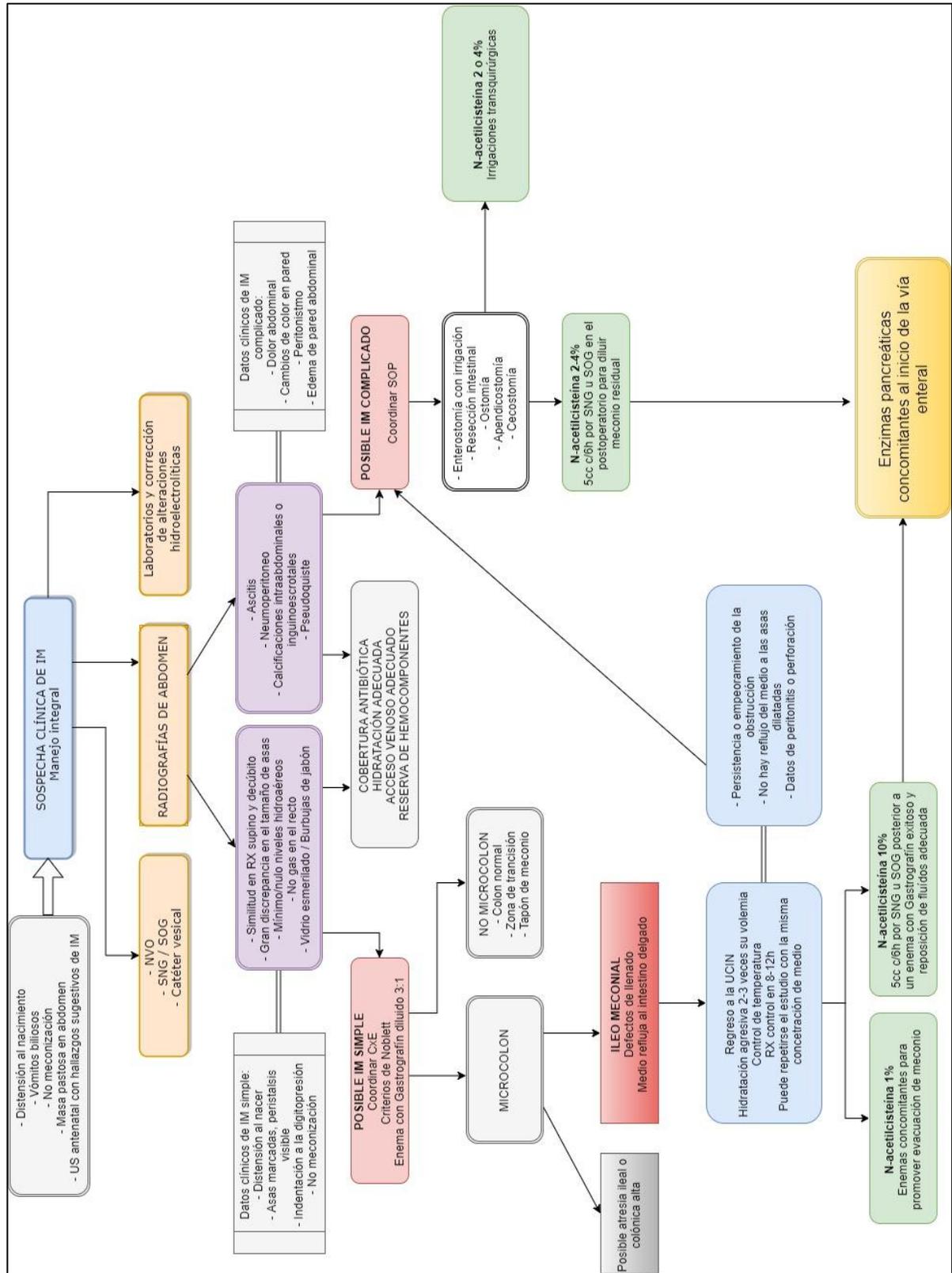
- 1) Katkin JP. Cystic Fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis. UptoDate. April, 2017. Disponible en el World Wide Web: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-and-diagnosis#H2>
- 2) Coran AG. Pediatric Surgery. 7th Edition. Elsevier Inc. 2012. pp 1073-1083.
- 3) Holcomb GW. Ashcraft's Pediatric Surgery. 6th Edition. Elsevier Inc. 2014. Pp 439-453.
- 4) Spitz L, Coran AG, Teitelbaum DH, Tam HL, Pierro A. Operative Pediatric Surgery. 7th Edition. CRC Press. 2013. pp 433-444.
- 5) Swischuk LE. Radiología en el Niño y en el Recién Nacido. MARBAN. 2005. pp: 405-408
- 6) Vásquez Y, Dornes R, Abreu N. Diagnóstico imagenológico del íleo meconial. Mediciego 2013; 19 (Supl. 1).
- 7) Brenes JE. Íleo Meconial: Análisis de la Patología en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera durante los años 2000-2010. Universidad de Costa Rica. 2011.
- 8) Maldonado J, Royo Y, Pueyo C, Skrabski R, Di Crosta I. Urgencias Quirúrgicas en la Vía Digestiva. Protocolos de Diagnóstico Terapéutico de la Asociación Española de Pediatría. 2008.
- 9) Boczar M, Sawicka E, Zybert K. Meconium ileus in newborns with cystic fibrosis – Results of treatment in the group of patients operated on in the years 2000-2014. Developmental Period Medicine, 2015; XIX,1.
- 10) Renteria F, Segal E. Íleo Meconial como manifestación inicial de Fibrosis Quística. Arch. Arg. Pediatr 2001. 99 (6) / 562.
- 11) Ruiz J, Reusmann A, Rubio M, Boglione M, Cannizzaro C. Íleo Meconial: 23 años de experiencia en un centro pediátrico. Rev de Cir Infantil, Artículo 61. Argentina, 2014.
- 12) Irish MS, Bovet PM. Surgical aspects of Cystic Fibrosis and Meconium Ileus. Medscape. 2015. Karimi A, Gorter RR, Sleeboom C, Kneepkens CM, Heij HA. Issues in the management of simple and complex meconium ileus. Pediatr Surg Int (2011) 27: 963-968.
- 13) Laya BF, Andres MM, Concepción NDP, Dizon RH. Patterns of Microcolon: Imaging Strategies for Diagnosis of Lower Intestinal Obstruction in Neonates. J Am Osteopath Coll Radiol 2015; Vol. 4, Issue 1

- 14) Castaños C, Pereyro S, Renteria F. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. Argentina, 2013.
- 15) Cebrián P, Ferrero J. Fibrosis Quística. Tesis Doctoral. Universidad de Valencia. Octubre, 2015.
- 16) Hospital Nacional de Niños de Costa Rica, Dr. Carlos Sáenz Herrera. Protocolo de Fibrosis Quística, Servicio de Neumología.
- 17) Benítez AM. Test del sudor. An Pediatr Contin. 2013;11:291-4 - Vol. 11 Núm.05
- 18) Consejo de Salubridad General, Gobierno Federal. Diagnóstico de la Fibrosis Quística en la Edad Pediátrica. Guía de Referencia Rápida. México. 2013.
- 19) Largo I. Fibrosis Quística. Revista Pediatría Electrónica, Chile. Volumen 6 número 1 – abril 2009
- 20) van der Doef HPJ, Kokke FTM, van der Ent CK, Houwen HJ. Intestinal Obstruction Syndromes in Cystic Fibrosis: Meconium Ileus, Distal Intestinal Obstruction Syndrome, and Constipation. Curr Gastroenterol Rep (2011) 13:265–270.
- 21) Johnson JA, Bush A, Bushdahl R. Does presenting with meconium ileus affect the prognosis of children with cystic fibrosis? Pediatr Pulmonol. 2010; 45:951–958.
- 22) Karimi A, Gorter RR, Sleebom Chr, Kneepkens CMF, Heij HA. Issues in the management of simple and complex meconium ileus. Pediatr Surg Int (2011) 27:963–968.
- 23) Besa C, García C. Caso clínico radiológico. Rev Chil Pediatr 2009; 80 (5): 475-478
- 24) Paradiso VF, Briganti V, Oriolo L, Coletta R, Calisti A. Meconium obstruction in absence of cystic fibrosis in low birth weight infants: an emerging challenge from increasing survival. Italian Journal of Pediatrics 2011, 37:55.
- 25) Domínguez J, Orozco E, Arce I. Manejo médico conservador del íleo meconial en recién nacido prematuro extremo. Rev Esp Méd Quir 2014; 19: 507-511.
- 26) Corrales, J. Protocolos de manejo: enfermedad del meconio. Primera Edición. pp: 73-75. Hospital Nacional de Niños de Costa Rica. Primera Edición. 2002

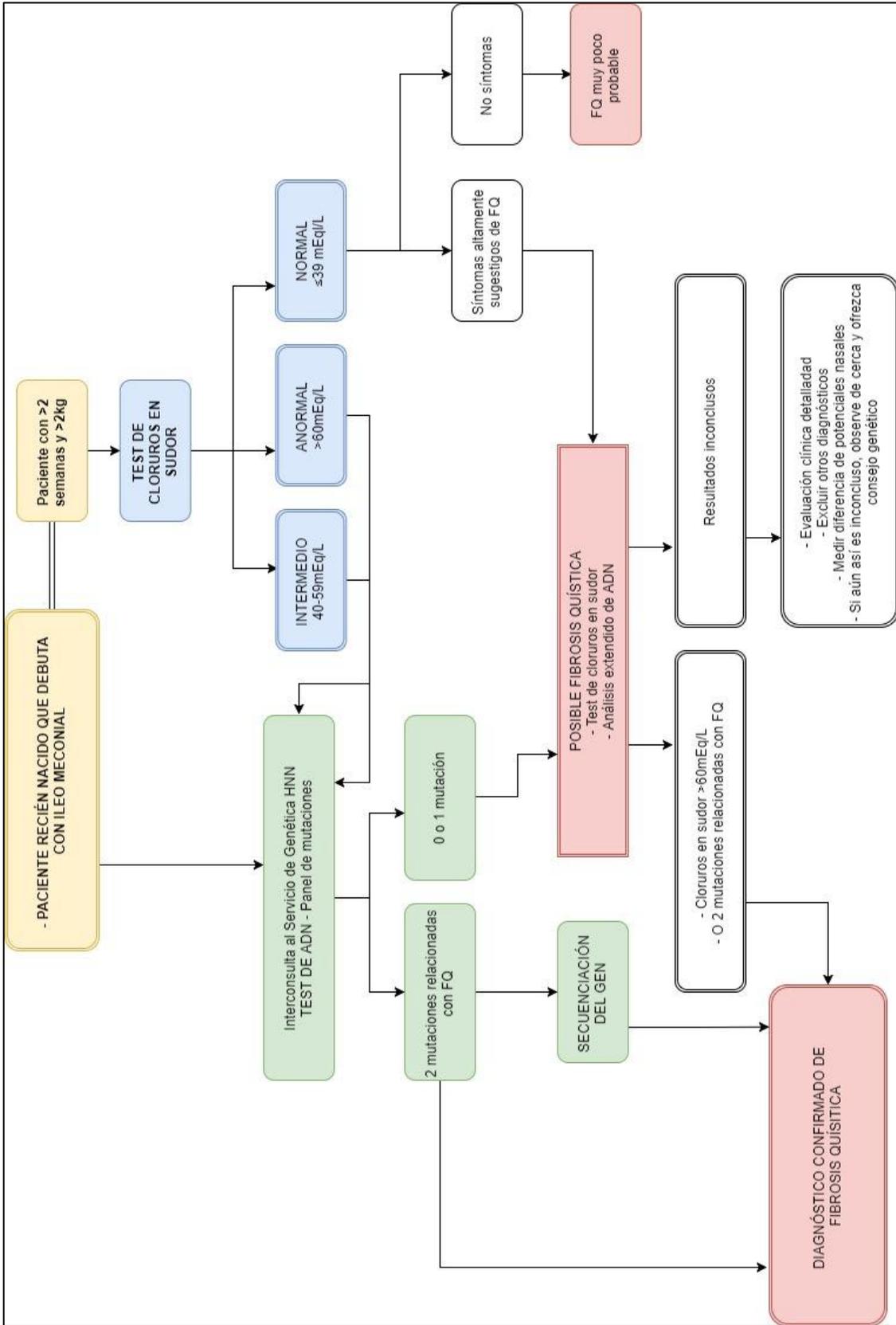
ANEXOS



Flujograma inicial para el manejo de paciente con obstrucción intestinal
Sospecha inicial de Íleo Meconial



Flujograma para el manejo integral del Íleo Meconial



Flujograma para el diagnóstico de Íleo Meconial