

ESTEATOSIS HEPÁTICA EN LA INFANCIA

L. Peña Quintana

*Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias.
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.*

La esteatosis hepática es denominada en la actualidad como “hígado graso no alcohólico” (NAFLD) y engloba a la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), que fue referida por primera vez en pacientes adultos en 1980 por J. Ludwig et al.⁽¹⁾, patólogo de la Clínica Mayo que describió una condición clínico-patológica en la que los hallazgos histológicos correspondían a una hepatitis alcohólica; pero sin el consumo de alcohol. De esta forma dentro del término NAFLD se encuentran la esteatosis simple, la NASH con varios grados de fibrosis y la cirrosis.

En la infancia la primera descripción se remonta a 1983 por J.R. Moran et al.⁽²⁾.

Para considerar NAFLD es imprescindible descartar el consumo habitual de alcohol. Esta problemática de menos importancia en la infancia hay que tenerla en cuenta en adolescentes dados los cambios sociales de los últimos tiempos. Se considera que el consumo de más de 14 unidades de alcohol por semana induce esteatosis hepática⁽³⁾.

PREVALENCIA

Es difícil conocer la prevalencia de NAFLD en la población general infantil. La mayoría de los estudios la refieren en relación con la obesidad mediante ecografía hepática o elevación de las cifras de ALT, ya que más del 85% de los pacientes con NAFLD son obesos.

En un estudio de 819 escolares del norte de Japón encuentran una prevalencia del 2,6% de NAFLD por ecografía, con una relación clara con el Índice de Masa Corporal (IMC)⁽⁴⁾.

En niños con obesidad la prevalencia se halla al menos entre el 10 al 25% (4, 5, 6) y en otros estudios del 52,8%⁽⁷⁾ al 77%⁽⁸⁾, siendo más frecuente en USA en pacientes de origen hispanico^(6,9).

En un estudio realizado en nuestro medio la prevalencia se encontró en el 18% de los niños obesos, detectados por ecografía⁽¹⁰⁾.

En todas las series pediátricas publicadas NAFLD/NASH es más frecuente en varones que en mujeres, con una edad media al diagnóstico entre 11-13 años de edad.

Claramente el NAFLD ha aumentado en todos los países desarrollados siendo probablemente la primera causa de hepatopatía crónica en pre-adolescentes y adolescentes, debido principalmente a la obesidad⁽¹¹⁾. Este hecho viene condicionado por los cambios culturales de las últimas décadas debido a dietas más energéticas, con mayor consumo de sal y azúcares refinados y con menor actividad física⁽¹²⁾.

PATOGENIA

La patogénesis de NAFLD/NASH está siendo estudiada mediante ensayos en humanos y en modelos animales.

La hipótesis más aceptada en la actualidad en la patogénesis del NAFLD fue propuesta por CP Day y OF James en 1998⁽¹³⁾ y se basa en la acumulación de grasa (“primer impacto”) en el hígado, que predispone a la presencia de un “segundo impacto” que condiciona daño hepático en forma de inflamación y fibrosis.

El principal componente en el primer impacto sería la resistencia periférica a la insulina (RI) y en el segundo impacto el estrés oxidativo que produce peroxidación lipídica y la activación de determinadas citoquinas, hormonas y neurotransmisores que regulan la actividad biológica de TNF- α y otras citoquinas proinflamatorias (Th-1). Aunque la necroinflamación hepática es necesaria, no es suficiente para la progresión a cirrosis estando involucrados factores como la leptina y noradrenalina que regula la actividad de citoquinas profibrogénicas como IL-10 y TGF- β ⁽¹⁴⁾.

Posteriormente el mismo CP Day⁽¹⁵⁾ refiere el papel fundamental que juegan los ácidos grasos libres (AGL) en la patogenia del NAFLD. Cuando los AGL penetran en el hepatocito, tras ser conducidos por la albúmina plasmática a partir de los triglicéridos de los adipocitos, son oxidados en la mitocondria y en menor medida en los peroxisomas, según la longitud de la cadena, para producir energía o resintetizados y transportados de nuevo a los adipocitos en forma de VLDL. De otra parte los hepatocitos son también capaces de sintetizar AGL cuando hay un exceso de aporte dietético de carbohidratos. En determinadas circunstancias como la obesi-

Tabla I. Diferencias histológicas entre NASH pediátrica y en adultos

	<i>NASH Pediátrica</i>	<i>NASH adultos</i>
Esteatosis	Marcada	Menos pronunciada
Inflamación	Más común portal	Más común lobular
Balonización	Rara	Frecuente
Fibrosis	Más común portal	Más común lobular
Cirrosis	Infrecuente	Más frecuente

dad o la inanición aguda que conllevan un aumento de aporte de AGL para los hepatocitos, en situaciones de incremento de producción de AGL por los hepatocitos como nutrición parenteral con exceso de aporte de carbohidratos, exceso de carbohidratos en la dieta o diabetes, en los trastornos de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos o en las alteraciones de la unión de triglicéridos a VLDL se produce esteatosis hepática. Los AGL están claramente implicados en la producción de estrés oxidativo en los hepatocitos, ya que al aumentar su β -oxidación mitocondrial y peroxosomal puede incrementar la generación de radicales libres y subsecuentemente inducir la peroxidación lipídica.

En el NAFLD la β -oxidación permanece intacta ya que en ayunas estos pacientes presentan niveles elevados de β -OH butirato⁽¹⁶⁾ y en los errores innatos de la oxidación de los ácidos grasos se desarrolla esteatosis hepática pero sin progresión a NASH, sugiriéndose que es necesaria esta vía para la producción de fibrosis⁽¹⁷⁾.

Por otra parte la mayoría de los pacientes con NAFLD se asocian a obesidad, con predominio de adiposidad central⁽¹⁸⁾, hiperinsulinismo, RI e hipertrigliceridemia, componentes todos del síndrome metabólico^(19,20). De esta forma hoy se considera al NAFLD como la manifestación hepática de este síndrome^(21,22), donde se incluye además la diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial, relacionados claramente con la obesidad^(23,24).

Un reciente estudio en pacientes pediátricos biopsiados en el que se realizan análisis multivariante, sólo relaciona al Índice de Masa Corporal (IMC) > 26,3 como el único predictor independiente de fibrosis⁽²⁵⁾. El incremento de AGL al hígado lleva a la esteatosis y puede contribuir a la RI, que favorece el desarrollo de estrés oxidativo. La resistencia hepática a la insulina con un incremento de la esteatosis hepática puede ser un mecanismo por el cual el hígado se protege a sí mismo de un continuo alargamiento, supliéndolo a expensas de una alteración de la producción hepática de glucosa.

Más recientemente se ha referido un papel relevante en su patogénesis a la adiponectina, que se encuentra inversamente relacionada sus niveles plasmáticos con la aparición de NAFLD en niños obesos^(26,27) probablemente en relación a una reducción de la expresión hepática de la misma y de su receptor adipoR11⁽²⁸⁾, reciente-

mente clonado, de tal forma que niveles menores de adiponectina se asocia con fenómenos necroinflamatorios más severos pudiendo contribuir al desarrollo de NASH⁽²⁹⁾. Estos estudios sugieren un papel protector de la adiponectina en la aparición de NAFLD/NASH y sin relación con la resistencia.

Sin embargo, otros factores (endotoxinas bacterianas intestinales, otras hormonas y neurotransmisores...) así como una predisposición genética (genes que influyen la severidad de la esteatosis, la oxidación de ácidos grasos, la magnitud del estrés oxidativo y la cantidad o efectos del TNFalfa) parecen estar implicados en la patogenia del NAFLD y de NASH, ya que solo determinados individuos presentan NASH en igualdad de condiciones dietéticas y de estilo de vida.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los hallazgos histológicos en niños con NAFLD difieren de los adultos, incluyendo esteatosis predominantemente macrovesicular, inflamación lobular o portal, fibrosis portal o pericelular y balonización de los hepatocitos (Tabla I)⁽³⁰⁾.

En 1999 Brunt et al.^(31,32) establecieron para NASH un score con grados de actividad necroinflamatoria y estándares para la extensión de la fibrosis con o sin remodelación de la arquitectura. En 2005 "the Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network"⁽³³⁾ proponen y validan un nuevo score de actividad de NAFLD (NAS) tanto para adultos como para niños que comprende todo el espectro de lesiones de NAFLD y que incluye 14 caracteres histológicos, de forma que los pacientes con NAS \geq 5 se corresponden con NASH y con scores < 3 como "no NASH".

Concomitantemente con este estudio Schwichmmer et al.⁽³⁴⁾ publican una serie de 100 pacientes pediátricos con NAFLD diferenciando dos tipos de lesiones histológicas en NASH: la tipo 1 caracterizada por esteatosis, balonización hepatocitaria y fibrosis perisinusoidal (similar a NASH en adultos); y la tipo 2, caracterizada por esteatosis, inflamación portal y fibrosis portal (Tabla II). Esteatosis simple la presentaban el 16% de los sujetos, fibrosis avanzada el 8%; NASH tipo 1 el 17% (siendo más frecuente en niños de ambos sexos blancos) y NASH tipo 2 el 51% (siendo más frecuente en varones que en

Tabla II. Tipos de NASH en la edad pediátrica⁽³⁴⁾

	Tipo 1		Tipo 2			
Balonización	+	+	-	-	-	-
Fibrosis perisinusoidal	-	+	+	-	-	-
Esteatosis	+	+	+	+	+	+
Inflamación portal	-	-	-	+	+	-
Fibrosis portal	-	-	-	-	+	+

(+) presente; (-) ausente.

mujeres y en pacientes de origen asiático, nativos norteamericanos e hispánicos).

CLÍNICA

La experiencia clínica en niños y adolescentes con NAFLD es limitada.

La forma de presentación más habitual de NAFLD en la infancia y adolescencia es un paciente predominantemente del sexo masculino, con obesidad, con elevación mayor de ALT que de AST (si las hubiera), hipertrigliceridemia, *Acantosis nigricans* y ausencia de síntomas, al que se le ha diagnosticado la enfermedad por *screening* y/o realización de ecografía abdominal.

Aunque la mayoría permanecen asintomáticos algunos pueden manifestar síntomas en forma de dolor abdominal difuso o en cuadrante superior derecho (en ocasiones asociado a litiasis biliar), astenia o malestar^(35,36).

Un signo característico en gran parte de ellos es la presencia de *Acantosis nigricans*, que es un marcador de hiperinsulinismo. En pocos pacientes se detecta hepatomegalia, en muchas ocasiones difícil de apreciar por palpación o percusión debido al exceso de grasa, debiéndose monitorizar la tensión arterial y la presencia de apneas obstructivas del sueño ya que son un riesgo de inducir esteatohepatitis independientemente del peso corporal, ya que induce isquemia hepática y resistencia a la insulina⁽³⁷⁾.

DIAGNÓSTICO

Una proporción importante de niños y adolescentes con NAFLD pueden presentar cifras normales de transaminasas⁽¹⁰⁾.

En las series pediátricas publicadas con biopsias hepáticas, en NASH los valores de ALT varían entre 100 a 200 UI y los de AST entre 60 y 100 UI y como en adultos el ratio ALT/AST es normalmente > 1 (en hepatitis alcohólica es < 1), con un rango entre 1,5 a 1,7⁽³⁸⁾. En el estudio de Fishbein M et al.⁽³⁹⁾ la elevación de las cifras de transaminasas se relacionan con los casos más severos de NAFLD, diagnosticados con resonancia nuclear magnética y sin biopsia hepática. Aproximadamente un 25% tienen elevación de las cifras de GGT y de fosfatasas alcalinas, siendo normales las cifras de bilirrubina.

Debería realizarse niveles de triglicéridos e IR (mediante HOMA/QUICKI), generalmente elevados. Es posible que los niveles sanguíneos de adiponectina junto con la medida de la IR nos podrían ayudar a dilucidar qué pacientes presentan mayor riesgo de evolución a NASH.

Como métodos de imagen la ecografía abdominal es el más usado donde se demuestra un aumento de la ecogenicidad de forma difusa y homogénea. Sin embargo, solo detecta esteatosis hepática si es mayor del 33% de los hepatocitos.

Otros métodos diagnósticos de imagen son la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y la Resonancia Nuclear Magnética (RNM), esta última de mayor precisión para la detección de la entidad^(40,41).

Sin embargo, ninguno de estos métodos son capaces de distinguir entre esteatosis simple y NASH.

El *gold standard* para distinguir la esteatosis simple de NASH es la biopsia hepática^(42,43). De una parte confirma el diagnóstico, establece la severidad de la esteatosis si la hubiera y la posible presencia de NASH con sus diferentes grados de fibrosis o cirrosis y de otra parte excluye otras entidades que inducen esteatosis hepática.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque claramente la gran mayoría de los niños con NAFLD en la actualidad y en países desarrollados son secundarios a la obesidad, su diagnóstico es por exclusión. Se deben descartar otras etiologías, donde se incluyen causas nutricionales, infecciosas, metabólicas, y tóxico-medicamentosas. En la infancia es fundamental evaluar posibles causas metabólicas donde incluimos, entre otras, la Enfermedad de Wilson, los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos, la fibrosis quística y el déficit de α 1-antitripsina, así como otras causas de hepatopatía crónica como los virus C y B, la hepatitis autoinmune y las tóxico-medicamentosas incluyendo la ingesta de alcohol en adolescentes (Tabla III). En los niños menores de 6 años de edad deben ser excluidos con exactitud los errores innatos del metabolismo.

En la tabla IV se especifican las exploraciones complementarias sugeridas para realizar el diagnóstico diferencial.

Los errores innatos de la beta-oxidación se suelen presentar en edades más tempranas de la vida, la presentación clínica y el laboratorio nos hace sospechar estas entidades y generalmente la esteatosis hepática suele ser más microvesicular que macrovesicular a diferencia de NAFLD.

NASH es por definición un diagnóstico histológico.

HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO

Los pacientes con esteatosis simple presentan un curso clínico benigno sin progresión histológica⁽⁴⁴⁾.

Tabla III. Causas de esteatosis hepática

<i>Nutricionales/generales</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad • Malnutrición proteico-energética (kwashiorkor) • Nutrición parenteral total • Síndrome de Mauriac • Enfermedad celíaca • Enfermedad inflamatoria intestinal • Enfermedad aguda sistémica: deshidratación, infección severa • Inanición aguda • Síndrome nefrótico • Bypass yeyuno-ileal • Hepatitis autoinmune • Trasplante hepático 	
<i>Infecciosas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis C 	
<i>Metabólicas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Galactosemia • Fructosemia • Glucogenosis (tipo I, VI) • Tirosinemia tipo I • Abetalipoproteinemia • Sialidosis, mannosidosis, fucosidosis • Homocistinuria • Abeta o hipobetalipoproteinemia • Enfermedad de Refsum • Enfermedad de Tangier • Hiperlipoproteinemias familiar • Trastornos de la β-oxidación de los ácidos grasos • Lipodistrofias • Enfermedad de Wolman • Enfermedad granulomatosa crónica • Déficit de α1-antitripsina • Enfermedad de Wilson • Fibrosis quística • Enfermedad de Weber-Christian • Síndrome de Schwachman • Trastornos del ciclo de la urea • Porfiria cutánea tarda 	
<i>Tóxico/medicamentosa</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Valproato • Prednisona • Estilbesterol • Perhexilina • Metotrexate • Tetraciclina • Aminodarona 	<ul style="list-style-type: none"> • L-asparaginasa • Vitamina A • Tamoxifen • Zidovudina y tratamiento anti-HIV • Etanol • Éxtasis

Sin embargo, los pacientes con NASH pueden progresar a cirrosis⁽⁴⁵⁾. Aunque esta condición es rara en niños y adolescentes, se han descrito casos en esta etapa de la vida⁽⁴⁶⁾.

Varios estudios han demostrado que la obesidad y la diabetes son más prevalentes en pacientes con cirrosis criptogenética⁽¹⁷⁾.

La evolución a hepatocarcinoma en adultos no ha sido descrita en la actualidad en pacientes pediátricos.

Tabla IV. Exploraciones complementarias en NAFLD/NASH⁽³⁾

<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma, bioquímica, lipidograma, test de función hepática • Lactato y piruvato sérico • Cupremia, ceruloplasmina y cupruria de 24 horas • Serología VHB y VHC • Electrolitos en sudor • α1-antitripsina y fenotipo • Ácidos grasos plasmáticos y acilcarnitinas • Metabolitos esteroideos urinarios • Test de tolerancia a la glucosa • Hiperinsulinemia (HOMA/QUICKI) • Test específicos sugeridos por la historia y examen físico • Biopsia hepática • Investigaciones específicas si sospecha de metabolopatías

Estudios en adultos con NASH⁽⁴⁷⁾ tras un período de seguimiento de 10 años el 21% presentaban cirrosis en los pacientes con grado 3 y 28% con grado 4. Otros estudios también en adultos refieren tras seguimiento entre 1 a 7 años no progresión histológica en la mitad de los pacientes y progresión histológica en la otra mitad con evolución a cirrosis en el 8-17% de los casos⁽⁴⁸⁾.

TRATAMIENTO

En la actualidad no existe consenso sobre el tratamiento en NAFLD/NASH.

Básicamente consistirá en evitar el consumo de alcohol, reducir la grasa hepática y el estrés oxidativo para prevenir el desarrollo de fibrosis, que podría conllevar cirrosis e hipertensión portal⁽⁴⁹⁾.

El tratamiento para la reducción de peso y de la grasa hepatocitaria consistirá fundamentalmente en una dieta con bajo índice glicémico (disminución de sacarosa, azúcares refinados,...) para evitar la hiperglucemia posprandial y en el aumento del ejercicio físico preferentemente aeróbico, que disminuye la hiperinsulinemia. Una disminución del 5% de peso en los primeros 3 meses normaliza las cifras de transaminasas⁽³⁶⁾.

Para evitar el daño oxidativo se han usado varios fármacos. El ácido ursodeoxicólico a dosis de 10-15 mg/kg/día, como estabilizador de membrana y efecto citoprotector no ha resultado efectivo en pacientes pediátricos⁽⁵⁰⁾. En adultos se han ensayado antioxidantes como la betaína a dosis de 20 g/día⁽⁵¹⁾, la N-aceticisteína⁽⁵²⁾ y una mezcla de lecitina, vitamina C, bajas dosis de vitamina E, beta-caroteno, selenio y complejo vitamínico B⁽⁵³⁾ en estudios piloto con disminución de las transaminasas y mejoría de las lesiones histológicas; aunque se precisan más ensayos. La vitamina E, otro potente antioxidante, se ha utilizado en varios ensayos a dosis de 400-1.200 UI/día entre 2 y 4 meses^(54,55), con disminución de las cifras de transaminasas, pudiéndose con-

siderar en la actualidad una alternativa terapéutica eficaz en pacientes que no siguen el tratamiento dietético⁽⁵⁵⁾.

Por último la metformina (500 mg 2 veces al día durante 6 meses) reduce la hiperinsulinemia y disminuye la resistencia hepática a la insulina, habiéndose usado en niños⁽⁵⁶⁾ con buenos resultados reduciendo los niveles de ALT y la esteatosis hepática. También se han ensayado otros agentes antiinsulínicos como rosiglitazona y pioglitazona⁽⁵⁷⁾.

El trasplante hepático representa menos del 1% de los casos en la infancia. La enfermedad puede recurrir después del trasplante hepático. Los donantes cadáveres de hígado con una esteatosis superior al 40% no son usados de forma rutinaria, ya que poseen una pobre función en el huésped⁽¹⁷⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-8.
2. Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 374-7.
3. Marion AW, Baker AJ, Dhawan A. Fatty liver disease in children. *Arch Dis Child* 2004; 89: 648-52.
4. Tominaga K, Kurata JH, Chen K, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, Kusano Y. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2002-9.
5. Tazawa Y, Noguchi H, Nishinomiya F, Takada G. Effect of weight changes on serum transaminase activities in obese children. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 210-4.
6. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavigne JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics* 2005; 115: 561-5.
7. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1428-32.
8. Chan DF, Li AM, Chu WC, et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1257-63.
9. Quiros-Tejeira RE, Rivera CA, Ziba TT, Mehta N, Smith CW, Butte NF. Risk for nonalcoholic fatty liver disease in Hispanic youth with BMI > or =95th percentile. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 228-36.
10. Peña-Quintana L, Colino E, Montedeoca N, González D, Aguiar IA, Saavedra P, et al. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 686-7.
11. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodríguez C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 725-32.
12. Serra Majem L, Ribas L, Pérez Rodrigo C, García Closas R, Peña Quintana L, Aranceta J. Determinants of Nutrient Intake among Children and Adolescents: Results from the enKid Study. *Ann Nutr Metab* 2002; 46: 31-8.
13. Day C, James O. Steatohepatitis: a tale of two hits? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-5.
14. Diehl AM, Li ZP, Lin HZ, Yang SQ. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54: 303-6.
15. Day CP. Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 663-78.
16. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183-92.
17. Nanda K. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 613-8.
18. Fishbein MH, Mogren C, Gleason T, Stevens WR. Relationship of hepatic steatosis to adipose tissue distribution in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 83-8.
19. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 110: 2494-7.
20. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-74.
21. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 1844-50.
22. Park HS, Han JH, Choi KM, Kim SM. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1046-51.
23. Colino E, Peña L, Ramos JC, Saavedra P, Quintana P. Insulin resistance syndrome in obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39 (Suppl 1): 76-7.
24. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child* 2005; 90: 10-4.
25. Iacobellis A, Marcellini M, Andriulli A, et al. V. Non invasive evaluation of liver fibrosis in paediatric patients with nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7821-5.
26. Zou CC, Liang L, Hong F, Fu JF, Zhao ZY. Serum adiponectin, resistin levels and non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Endocr J* 2005; 52: 519-24.
27. Louthan MV, Barve S, McClain CJ, Joshi-Barve S. Decreased serum adiponectin: an early event in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2005; 147: 835-8.
28. Kaser S, Moschen A, Cayon A, et al. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54: 117-21.
29. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40: 46-54.
30. Hubscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology* 2006; 49: 450-65.
31. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a pro-

- posal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-74.
32. Brunt E. Nonalcoholic steatohepatitis: Definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 3-16.
 33. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-21.
 34. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R et als. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 641-9.
 35. Sathya P, Steven M, Álvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 593-600.
 36. Roberts E. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5: 253-9.
 37. Tanne F, Gagnadoux F, Chazouilleres O, et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology* 2005; 41: 1290-6.
 38. Wieckowska A, Feldstein AE. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: a review. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 636-41.
 39. Fishbein MH, Miner M, Mogren C, Chalckson J. The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferases to severity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 54-61.
 40. Duman DG, Celikel C, Tuney D, Imeryuz N, Avsar E, Tozun N. Computed tomography in nonalcoholic fatty liver disease: a useful tool for hepatosteatosis assessment? *Dig Dis Sci* 2006; 51: 346-51.
 41. Fishbein M, Castro F, Cheruku S, et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 619-25.
 42. Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obesity Reviews* 2004; 5: 27-42.
 43. Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 539-43.
 44. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, et al. F. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004; 53: 750-5.
 45. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43 (Suppl 1): S99-S112.
 46. Molleston JP, White F, Teckman J, Fitzgerald JF. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2460-2.
 47. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-9.
 48. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
 49. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 413-27.
 50. Vajro P, Franzese A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr* 2000; 136: 739-43.
 51. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2711-7.
 52. Gulbahar O, Karasu ZA, Ersoz G. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine [abstracts] *Gastroenterology* 2000; 118: 973.
 53. Fu CS, Esrazón K, Alshak NS. Dietary lecithin, antioxidant, and vitamin B complex (LAB) decrease hepatic steatosis on patients with non-alcoholic steatohepatitis [abstracts] *Gastroenterology* 1998; 114: A1243.
 54. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734-8.
 55. Vajro P, Mandato C, Franzese A, Ciccimarra E, Lucariello S, Savoia M, et al. Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 48-55.
 56. Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 871-9.
 57. Harrison SA, Di Bisceglie AM. Advances in the understanding and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Drugs* 2003; 63: 2379-94.

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES DE LA ALERGI A ALIMENTARIA

J.M. Marugán de Miguelsanz

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

La incidencia de enfermedades alérgicas está en continuo aumento en el mundo occidental, por motivos no bien conocidos⁽¹⁻⁴⁾, especialmente de la alergia alimentaria y enfermedades gastrointestinales eosinofílicas, como la esofagitis eosinofílica^(1,5).

La alergia alimentaria es la forma más precoz de manifestación de atopia, y afecta a alrededor del 3-4% de los lactantes en los 2 primeros años de vida^(2,6-8), siendo las proteínas de la leche de vaca el alérgeno más frecuentemente implicado. La cuarta parte del global de intolerancias alimentarias en niños se basan en un mecanismo alérgico⁽⁹⁾. En general el pronóstico a largo plazo es bueno, consiguiéndose tolerancia en el 85% antes de los 3 años⁽⁶⁾.

En las reacciones alérgicas, los órganos diana primarios son la piel, el sistema respiratorio y el tracto gastrointestinal. Este último juega un papel clave, es el principal órgano de confrontación con el antígeno, en él se desarrollarán las principales manifestaciones clínicas de la alergia alimentaria y sirve, además, de vehículo para la liberación de antígenos de alimentos, que causarán reacciones a distancia.

La alergia alimentaria gastrointestinal incluye un conjunto de trastornos, con cambios inflamatorios que pueden afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal^(10,11). Los síntomas digestivos aparecen en un tercio de los casos de alergia alimentaria⁽⁹⁾, y pueden ser múltiples dependiendo de la especificidad del antígeno, de factores genéticos, ambientales, y del mecanismo patogénico, según se trate de una reacción alérgica inmediata o retardada. La mayoría de estos síntomas son inespecíficos, y sólo tras una cuidadosa valoración clínica, y en muchos casos tras pruebas de supresión y provocación, podrán atribuirse a esta etiología⁽¹²⁾.

Nuestro conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes no está completamente definido^(9,13), y los métodos utilizados para confirmar el diagnóstico de alergia alimentaria siguen siendo insuficientes. Pero para simplificar puede ser útil dividir la sintomatología según el tipo de reacción inmune y el órgano diana más afectado, clasificándolas en los tipos siguientes^(6,7,9,11,13-17):

1. **Mediadas por IgE.** Con síntomas en general más inmediatos, de comienzo entre minutos y pocas horas tras la ingesta, y de más fácil diagnóstico, a través de prick tests cutáneos o medida de los niveles séricos específicos de Ig E. Aquí incluiríamos:
 - Hipersensibilidad gastrointestinal inmediata o anafilaxia.
 - Síndrome de alergia oral.
2. **No mediadas por IgE, sino por células T.** Sintomatología más crónica, de inicio entre varias horas y días tras la ingestión, y de diagnóstico más difícil, ya que los tests cutáneos y estudios inmunológicos suelen ser negativos, precisando frecuentemente tests de supresión-provocación, o patch tests. Son las más frecuentes. Incluyen:
 - Enteropatía alérgica o sensible a alimentos.
 - Enterocolitis inducida por proteínas alimentarias.
 - Proctocolitis alérgica.
3. **Probable mecanismo mixto**, mediado por IgE y células: esofagitis, gastritis, gastroenteritis, y colitis eosinofílicas.
4. **No clasificadas.** Otras manifestaciones gastrointestinales menos definidas que han sido relacionadas en ocasiones con la alergia alimentaria, como las aftas recurrentes, estreñimiento, reflujo gastroesofágico, hemorragia digestiva oculta, anemia inducida por leche de vaca y cólicos del lactante⁽¹⁰⁾.
Expondremos a continuación los síndromes más importantes y mejor definidos.

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

Los trastornos gastrointestinales eosinofílicos son diagnosticados con una frecuencia creciente en nuestro medio^(5,18). Cursan con inflamación rica en eosinófilos en ausencia de otras causas conocidas de la misma, como reacciones a drogas, parásitos o tumores. Incluyen la esofagitis, gastritis, gastroenteritis y colitis eosinofílicas⁽¹⁹⁾.

Se considera al eosinófilo ya un miembro integral del sistema inmune mucoso gastrointestinal⁽¹⁸⁾. Algunos han sugerido un papel activo para el mismo en el proceso inflamatorio, aunque su significado clínico real en el daño mucoso es poco conocido. Se han utilizado varios

marcadores mucosos destacándose recientemente el papel de quimiotaxinas específicas del eosinófilo, tales como la eotaxina, interleuquina-5 e interleuquina 13^(20,21). En la esofagitis asociada a proteínas de leche de vaca se ha visto una expresión incrementada de eotaxina junto a linfocitos T activados, con un patrón probablemente mixto Th1 y Th2 (22).

La esofagitis eosinofílica es una entidad clínico-patológica emergente, comunicada cada vez con mayor frecuencia^(1,23). Más de 2/3 de los artículos escritos sobre ella han sido publicados en los últimos 3 años⁽²⁴⁾. Se diagnostica sobre todo en niños mayores, muchos de los cuales eran antes etiquetados de reflujo gastroesofágico, aunque puede debutar a cualquier edad desde la lactancia a la adolescencia^(22,25). Parece predominar en varones en diversas series publicadas^(26,27).

Se trata de una enfermedad crónica caracterizada por un infiltrado de eosinófilos en esófago, en ausencia de reflujo gastroesofágico. Es posible encontrar una causa alérgica alimentaria entre la mitad y 3/4 partes de los casos⁽²⁵⁻²⁸⁾, probablemente causada por mecanismo tanto IgE como no-IgE mediado^(23,29-31), con resolución de los síntomas y normalización histológica tras la supresión del alimento implicado. Sin embargo, al menos el 10% son idiopáticas y no responden a ninguna dieta restrictiva⁽²⁸⁾. Aunque múltiples antígenos pueden inducir esofagitis eosinofílica, el más frecuente es la leche de vaca⁽²²⁾.

En los niños pequeños suele estar mediada por células y se manifiesta con los mismos síntomas del reflujo gastroesofágico crónico^(24,31), vómitos intermitentes, rechazo de la ingesta, cólicos, disfagia, irritabilidad, trastornos del sueño y fallo de medro. En los niños más mayores suele manifestarse además con dolor epigástrico o torácico, sobre todo postprandial y nocturno, anorexia, disfagia para sólidos, saciedad precoz, pirosis, hematemesis, melenas o anemia⁽²⁷⁾. Si no se diagnostica podría conducir incluso a estenosis esofágica.

Casi en la mitad de los casos encontraremos eosinofilia periférica. De otro lado, estudios de pH-metría en estos pacientes, descartan un reflujo ácido, demostrando, sin embargo, frecuentes episodios de alcalinización esofágica⁽²⁷⁾.

La histología convencional no distingue entre esofagitis por reflujo y la esofagitis asociada a antígenos alimentarios⁽²²⁾. El infiltrado de eosinófilos en la mucosa esofágica se ha descrito tanto en el reflujo primario (aunque en número escaso), como en la alergia a leche de vaca, o en la esofagitis eosinofílica idiopática⁽²²⁾. Sin embargo, la densidad del infiltrado de eosinófilos se ha utilizado para diferenciar estas últimas, presentando la idiopática más de 20 a 40 eosinófilos por campo de alta resolución, siendo esa cifra en la esofagitis alérgica inferior a 15-20^(22,30,32).

La endoscopia en algunas ocasiones puede ser normal, y el esófago distal puede estar respetado, recomendándose biopsias proximales cuando se sospecha esta entidad. Los tests alergológicos lógicamente son negativos en la idiopática, no encontrado un alérgeno responsable del cuadro, pero con frecuencia son útiles en la forma alérgica.

Característicamente los síntomas no mejoran con el tratamiento antireflujo, y sí con dieta de exclusión cuando se conoce el alérgeno⁽²²⁾. A veces el paciente necesitará una fórmula elemental durante 1 a 3 meses para lograr la curación esofágica, precisando con frecuencia repetidas biopsias endoscópicas⁽²⁴⁾. En la forma idiopática resistente a este tratamiento, se han utilizado en ocasiones corticoides orales o inhalados (fluticasona en aerosol), incluso azatioprina, que hacen remitir los síntomas, y normalizan la histología^(22,29). También se han probado fármacos como el cromoglicato y los inhibidores de leukotrienos⁽³¹⁾.

ENTEROPATÍA ALÉRGICA (ENTEROPATÍA SENSIBLE A ALIMENTOS)

Llamada durante décadas “enteropatía sensible a leche de vaca”, es la más clásica y mejor descrita en la alergia a proteínas vacunas, causa fundamental del cuadro^(16,33). La forma clásica suele debutar en los primeros meses de vida, con diarrea crónica, vómitos frecuentes y fallo de medro, frecuentemente iniciados tras un episodio de gastroenteritis en un niño con lactancia artificial. Una alergia a proteínas vacunas debería entrar en el diagnóstico diferencial de la diarrea aguda prolongada, particularmente cuando ésta no se resuelve en los primeros 10-14 días⁽²⁾.

Otros posibles síntomas son anorexia, distensión abdominal y eritema perianal, al asociar en grado variable una malabsorción e, incluso, esteatorrea. Puede haber también cólicos, reflujo gastroesofágico, sangrado rectal o eczema. En ocasiones se produce anemia, incluso edema e hipoproteinemia, por enteropatía pierde-proteínas.

A veces hay, además, historia de reacciones inmediatas como urticaria, angioedema e, incluso, anafilaxia, pero en muchos casos no. Los tests cutáneos pueden ser negativos y la Ig E específica, indetectable. El análisis de los linfocitos mucosos confirma una activación excesiva de células T, con o bien una respuesta dominante tipo Th1 o una mezcla de Th1/Th2⁽³³⁾.

La anatomía patológica puede mostrar infiltración linfocítica intraepitelial y lesión epitelial variable, con distintos grados de atrofia villositaria. La lesión es similar, aunque menos extensa, que en la enfermedad celíaca, y es de mayor intensidad en segmentos proximales duodeno-yeyunales que en biopsias más distales, pudiendo ocasionar un evidente síndrome de malabsorción⁽³³⁾.

El diagnóstico se basa en los hechos histológicos de la biopsia inicial y en la respuesta clínica a la exclusión del antígeno y provocación. La forma clásica suele ser autolimitada, tolerando la mayoría la reintroducción a la edad de 2-3 años, aunque una mínima proporción pueden presentar síntomas mucho más tiempo⁽³³⁾.

SÍNDROME DE ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS ALIMENTARIAS

Es una forma clínica particularmente grave de hipersensibilidad a alimentos. Suele aparecer en lactantes muy pequeños (generalmente en el primer mes de vida), que comienzan 1-3 h después de la ingesta con irritabilidad, vómitos intensos y prolongados y diarrea, que pueden llevar a deshidratación grave. Suele cursar con leucocitosis y neutrofilia, y puede progresar a acidosis y metahemoglobinemia⁽³⁴⁾. Su exposición continuada puede provocar diarrea mucosanguinolenta, anemia, distensión abdominal y retraso del crecimiento. Los síntomas suelen deberse a la ingestión de proteínas vacunas o de soja, pero a veces a otras proteínas contenidas en la leche materna, e incluso aparecer en niños con lactancia materna exclusiva^(16,33).

No es mediada por Ig E sino por inmunidad celular, siendo los prick test cutáneos negativos en la mayoría de los casos^(33,34), y sólo raramente tendrán un patch test positivo. El diagnóstico deberá basarse por tanto en la respuesta a la exclusión y provocación. La retirada del alimento induce remisión, pero la provocación precoz puede dar una grave reacción inmediata. Si se realiza colonoscopia, podemos encontrar cambios similares pero más leves que en la enfermedad inflamatoria intestinal crónica, incluyendo infiltración de células mononucleares, eosinofilia mucosa con evidencia de degranulación, y presencia de folículos linfoides.

También suele producirse tolerancia al alimento implicado antes de los 3 años de edad⁽³⁴⁾.

GASTROENTERITIS EOSINOFÍLICA

Trastorno heterogéneo y poco común caracterizado por infiltración eosinofílica a cualquier nivel del tracto gastrointestinal, probablemente producida por un mecanismo inmunológico mixto mediado por Ig E y/o por células. La localización, extensión y profundidad de la infiltración determina sus variadas manifestaciones^(33,35):

- Según su localización: en función del tramo más afectado hablamos de gastritis o de gastroenteritis, pero también es posible la afectación de esófago y colon, de ahí que el término general "gastroenteritis eosinofílica" (GEE), pueda resultar equívoco.
- Según la profundidad: GEE mucosa, muscular y serosa.

Puede producirse a cualquier edad y debuta con síntomas similares a la esofagitis, con irritabilidad, dolor abdominal y vómitos, así como una pérdida de peso destacada o un retraso del crecimiento, en los primeros 6-12 meses de vida. Puede haber después diarrea en la mitad de los casos y, en menor medida, sangrado gastrointestinal, anemia ferropénica e hipoproteinemia con edemas, estos últimos en las raras formas más graves en que predomina una enteropatía pierde-proteínas⁽¹⁶⁾.

Dos tercios presentarán eosinofilia periférica, e IgE sérica elevada, sin embargo, el RAST es positivo sólo en una minoría de casos. Existen enfermedades atópicas concomitantes o historia familiar de alergia en alrededor del 50-70% de los casos^(16,36).

En la forma alérgica, frente a la GEE no alérgica, la afectación histológica suele ser más leve y superficial, la enfermedad más benigna y de menor duración, logrando casi siempre la tolerancia antes de los 2 años de edad⁽³³⁾.

La endoscopia puede ser normal o con cambios inespecíficos. El diagnóstico se basa en la demostración tisular de eosinofilia prominente, pero puede verse dificultado por el carácter parcheado de la enfermedad, y la biopsia puede ser normal en los subtipos muscular y seroso que precisarían una biopsia de todo el espesor de la pared. Ocasionalmente están presentes también linfocitos, células plasmáticas, y neutrófilos.

El diagnóstico diferencial debe incluir parasitosis, enfermedad inflamatoria crónica, enfermedades malignas, efectos adversos de drogas y conectivopatías⁽³⁶⁾. La gastritis eosinofílica no alérgica se ha descrito también como manifestación de conectivopatías (esclerodermia), de infecciones agudas, y asociada al parásito *Anisakis*.

El tratamiento es similar al comentado en la esofagitis eosinofílica, con dietas de eliminación. Los corticoides sistémicos son efectivos en el control de la sintomatología, y pueden necesitarse en la forma grave, sin etiología alimentaria conocida, y que no responda a dichas dietas, pero algunos casos podrían precisar terapia prolongada. Existen publicaciones con respuesta favorable a los inhibidores de leukotrienos⁽³⁶⁾.

PROCTOCOLITIS ALÉRGICA

Inducida por proteínas alimentarias, debuta en las primeras pocas semanas o meses de vida y suele afectar a colon distal, sigma y recto. Se manifiesta, en general, con sangrado rectal recurrente en lactantes con aspecto sano y buena ganancia de peso, con o sin heces mucosas o diarrea y, ocasionalmente, dolor en la defecación, eritema perianal y, más remotamente, estreñimiento⁽³⁷⁾. Pero no todos los casos de sangrado rectal en el lactante pueden ser diagnosticados de colitis alérgica. En una serie publicada por Xanthakos y col., se demostró

este proceso en el 64% de dichos pacientes, curando el resto sin costosos tratamientos con hidrolizados extensos⁽³⁸⁾.

Su verdadera prevalencia es desconocida. Con mucho la causa más frecuente es la hipersensibilidad a proteínas de leche de vaca, aunque típicamente alrededor del 60% de los casos se produce en lactantes que reciben pecho⁽³⁹⁾, y puede haber también sensibilización a otros alérgenos a través de la leche materna.

El diagnóstico debería ser considerado en niños lactados al pecho, con sangrado rectal y sin afectación del estado general⁽⁴⁰⁾. No hay ningún test de laboratorio lo bastante sensible o específico para hacer el diagnóstico, aunque la presencia de eosinofilia periférica y una historia familiar positiva de alergia pueden ayudar. La pérdida de sangre es habitualmente moderada, y sólo a veces puede producir anemia⁽¹⁶⁾. Finalmente puede establecerse con la prueba de supresión, viendo la respuesta a un hidrolizado extenso o a la eliminación de proteínas vacunas en la dieta de la madre que lacta, con provocación posterior estandarizada.

Cuando hay alguna duda, la proctosigmoidoscopia y múltiples biopsias mucosas pueden ser útiles para el diagnóstico⁽³⁹⁾. Suele verse mucosa edematosa, eritema focal y erosiones hemorrágicas, aunque macroscópicamente podría ser normal. Las biopsias muestran una infiltración de mucosa y lámina propia con eosinófilos, y microabscesos eosinofílicos en las criptas cólicas, y su presencia hace innecesaria la provocación controlada para el diagnóstico^(38,41).

En el caso del estreñimiento como síntoma principal del cuadro en algunos casos aislados descritos, sólo se ha probado la relación en un único estudio prospectivo controlado. De hecho, no se observa en estudios amplios mayor frecuencia de estreñimiento en población alérgica que no alérgica⁽⁴²⁾. Por lo tanto, sin tener diagnóstico endoscópico, sí se precisaría provocación controlada con placebo para poder obtener un diagnóstico de seguridad en esos casos⁽⁴¹⁾.

Al año de edad los lactantes suelen tolerar ya una dieta normal, y el pronóstico a largo plazo es excelente⁽³⁹⁾.

La presencia de eosinófilos no es patognomónica de esta entidad. Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica, como la colitis ulcerosa, muestran en la biopsia a veces hallazgos similares, y los eosinófilos además disminuyen la función epitelial de barrera que puede estar en la base de algunos de estos procesos⁽⁴³⁾. En un estudio de 50 pacientes con colitis ulcerosa, se encontró una mayor prevalencia de síntomas y enfermedades alérgicas tipo I en los pacientes que en el grupo control, y el grado de eosinofilia tisular en colon fue mayor en presencia de reactividad cutánea a alérgenos⁽⁴⁴⁾.

OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- **El síndrome de alergia oral.** Es una forma de urticaria de contacto o hipersensibilidad mediada por Ig E, que aparece en muchos niños mayores con rinitis alérgica por polen de abedul y ambrosía. Los síntomas son locales, con inicio rápido de prurito, hormigueo y angioedema de labios, lengua, paladar y faringe y, en ocasiones, sensación de prurito en oídos. Los síntomas suelen ser breves y debidos a la activación local de mastocitos por las proteínas de fruta y verduras frescas que muestran reactividad cruzada por el polen de abedul (manzana, zanahoria, patata, apio, avellanas y kiwi) y de ambrosía (plátano, melones, sandía, etc.)⁽¹⁶⁾.
- **La anafilaxia gastrointestinal** suele debutar con un dolor abdominal agudo y vómitos, y quizás diarrea que acompañan a otros síntomas mediados por IgE⁽¹⁶⁾.
- **Los cólicos del lactante**, o crisis de llanto excesivo en niños por lo demás de apariencia normal, afectan a un 15-40% de lactantes en los primeros 4 meses de vida⁽³⁾. No se conoce su causa, pero se han propuesto muchas teorías en su mecanismo de producción: intolerancia a proteínas alimentarias, inmadurez digestiva, inmadurez del sistema nervioso central, alteraciones del temperamento del lactante, y problemas en la interacción padres-hijo e, incluso, podría ser multifactorial, o un trastorno primario de motilidad. Los cólicos asociados a vómitos se han atribuido a reflujo gastroesofágico. Otra posibilidad, en la que se basan algunas recientes fórmulas infantiles pobres en lactosa, es una posible menor producción del enzima lactasa.

Diversos estudios han demostrado la utilidad de la exclusión de proteínas vacunas en algunos casos de cólicos del lactante, sugiriendo una hipersensibilidad a las mismas en determinadas ocasiones^(3,45,46). Lucassen y col.⁽⁴⁷⁾ publicaron ya en 1998 los resultados de un metaanálisis de los ensayos clínicos controlados existentes hasta la fecha en el tratamiento de los cólicos del lactante. Sólo encuentran evidencia para aconsejar la realización de un ensayo terapéutico de una semana con una fórmula hipoalérgica, pero no para una reducción de lactosa en la dieta. Los mismos autores llevan a cabo posteriormente en Holanda un ensayo clínico paralelo randomizado y doble ciego en 43 niños con cólicos menores de 6 meses alimentados con fórmula, asignados a recibir una fórmula normal o un hidrolizado de proteínas séricas, con una significativa reducción del tiempo de llanto en estos últimos⁽⁴⁸⁾.

Swadling y Griffiths publican en 2003 una revisión sistemática Cochrane donde admiten que existe evidencia para proponer como prueba a los niños con cólicos alimentados artificialmente, un cambio a una fórmula hidrolizada⁽⁴⁹⁾.

Castro-Rodríguez y col., por el contrario, no apoyan la hipótesis que asocia cólicos y riesgo de enfermedad alérgica. En un amplio estudio poblacional prospectivo encuentran cólicos en el 9,2% de niños, con similar prevalencia en lactados de manera natural o artificial, y sin encontrar asociación entre cólicos y marcadores de atopia⁽⁵⁰⁾.

- **Estreñimiento y alergia.** Un subgrupo de niños con estreñimiento crónico pueden responder a la supresión de proteínas vacunas en la dieta, aunque existen pocos ensayos clínicos randomizados al respecto. Iacono y col.⁽⁵¹⁾ observaron mejoría con esa estrategia en el 68% de los casos, y Daher y col. en un 28%, con reaparición de los síntomas tras la provocación antigénica⁽³⁷⁾. Los prick tests e Ig E específica suelen ser negativos en estos casos salvo, en ocasiones, los patch-tests⁽⁵²⁾. No se conoce el mecanismo por el cual se produciría dicho trastorno de la motilidad, pero en ausencia de tests diagnósticos fiables, ante estreñidos de mala evolución con el tratamiento habitual, se necesitaría una prueba de supresión y provocación del antígeno 1-2 semanas para poder confirmar una alergia alimentaria⁽⁵²⁾.

Otros síntomas gastrointestinales han sido relacionados, en ocasiones, con la alergia alimentaria, como las aftas recurrentes, glositis, hemorragia digestiva oculta y anemia. Aun cuando estos síndromes sean reversibles tras una dieta de eliminación, resulta en general difícil demostrar que el mecanismo subyacente fue una reacción inmune a un alimento. La respuesta clínica en casos anecdóticos de otras entidades, como la enfermedad de Cröhn o la colitis ulcerosa, a la eliminación de proteínas específicas en la dieta, puede ser inespecífica y no relacionada con un mecanismo patogénico primario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murch SH. Clinical manifestations of food allergy: the old and the new. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(12): 1287-91.
2. Guandalini S. Acute diarrhea. En: Walter WA et al. (eds.). *Pediatric Gastrointestinal Disease*, fourth edition. Kent (UK): Elsevier Science; 2004. p. 166-79.
3. Hill DJ, Hosking CS, Heine RG. Clinical spectrum of food allergy in children in Australia and South-East Asia: identification and targets for treatment. *Ann Med* 1999; 31: 272-81.
4. Echevarría L, Pérez B. Sensibilización frente a caseína y persistencia de la alergia a la leche de vaca. Implicaciones para el pronóstico y el tratamiento. *An Pediatr Continuada* 2003; 1: 27-9.
5. Ngo P, Furuta G, Burks W. The pathobiology of eosinophilic gastroenteritis of childhood: is it really the eosinophil, allergic mediated, or something else? *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 436-40.
6. Allen KJ, Hill DJ, Heine RG. Food allergy in childhood. *Med J Aust* 2006; 185: 394-400.
7. Vanderhoof JA. Food hypersensitivity in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998; 1: 419-22.
8. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-19.
9. Bischoff S, Crowe SE. Gastrointestinal food allergy: new insights into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterology* 2005; 128: 1089-113.
10. Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics* 2003; 111(6 Pt 3): 1609-16.
11. García-Careaga M Jr, Kerner JA Jr. Gastrointestinal manifestations of food allergies in pediatric patients. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 526-35.
12. De Boissieu D, Dupont C. L'allergie alimentaire du nourrisson: manifestations digestives. *Allerg Immunol (París)* 2000; 32: 378-80.
13. Heine RG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein-induced gastrointestinal diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 221-9.
14. Sánchez-Fayos Calabuig P, Martín Relloso MJ, Porres Cubero JC. Las esofagogastroenteritis eosinofílicas dentro del espectro de las alergias alimentarias. *Rev Clin Esp* 2006; 206: 236-8.
15. Vanderhoof JA, Young RJ. Allergic disorders of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4: 553-6.
16. Sampson HA, Leung DYM. Reacciones adversas a los alimentos. En: Behrman RE, et al. (eds.). *Nelson, Tratado de Pediatría*. 17ª ed. español. Elsevier Esp; 2004. p. 789-92.
17. Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: Classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30 Suppl: S87-94.
18. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 11-28.
19. Vilar Escrigas P, Martín de Carpi J. Trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios. En: SEGHN (ed.). *Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. Majadahonda (Madrid); 2004. p. 231-40.
20. Noel RJ, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 690-4.
21. Markowitz JE, Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 949-66.
22. Thomson M. Esophagitis. En: Walter WA, et al. (eds.). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. fourth edition. Kent (UK): Elsevier Science; 2004. p. 400-23.
23. Martín-Muñoz MF, Lucendo AJ, Navarro M, Letran A, Martín-Chavarri S, Burgos E, Martín-Esteban M. Food allergies and eosinophilic esophagitis--two case studies. *Digestion* 2006; 74: 49-54.
24. Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis: treatment in 2005. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 147-52.
25. Dauer EH, Freese DK, El-Youssef M, Thompson DM. Clinical characteristics of eosinophilic esophagitis in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114: 827-33.
26. Martín de Carpi J, Gómez Chiari M, Castejón Ponce E, Masiques Mas ML, Vilar Escrigas P, Varea Calderón V. Aumento

- del diagnóstico de esofagitis eosinofílica en nuestro medio. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 333-9.
27. Sant'Anna AM, Rolland S, Fournet JC, Yazbeck S, Drouin E. Eosinophilic Esophagitis in Children: Symptoms, Histology and pH Probe Results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 373-7.
 28. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 336-43.
 29. De Angelis P, Markowitz JE, Torroni F, Caldaro T, Pane A, Morino G, et al. Paediatric eosinophilic oesophagitis: towards early diagnosis and best treatment. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 245-51.
 30. Baxi S, Gupta SK, Swigonski N, Fitzgerald JF. Clinical presentation of patients with eosinophilic inflammation of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 473-8.
 31. Liacouras CA, Ruchelli E. Eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 560-6.
 32. Pentiuk SP, Miller CK, Kaul A. Eosinophilic esophagitis in infants and toddlers. *Dysphagia* 2007; 22: 44-8.
 33. Torrente F, Murch SH. Food-Allergic Enteropathy. En: Walter WA, et al. (eds.). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Fourth edition. Kent (UK): Elsevier Science; 2004. p. 944-65.
 34. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: clinical perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30 Suppl: S45-9.
 35. Caldwell JH. Eosinophilic Gastroenteritis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2002; 5: 9-16.
 36. Khan S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 563-70.
 37. Daher S, Tahan S, Sole D, Naspitz CK, Da Silva Patricio FR, Neto UF, De Moraes MB. Cow's milk protein intolerance and chronic constipation in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 339-42.
 38. Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, Rothenberg ME, Witte DP, Cohen MB. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 16-22.
 39. Turck D, Michaud L. Lower Gastrointestinal Bleeding. En: Walter WA, et al. (eds.). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Fourth edition. Kent (UK): Elsevier Science; 2004. p. 266-80.
 40. Sierra Salinas C, Blasco Alonso J, Olivares Sánchez L, Barco Gálvez A, del Río Mapelli L. Colitis alérgica en lactantes exclusivamente amamantados al pecho. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64: 158-61.
 41. Magazzu G, Scoglio R. Gastrointestinal manifestations of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89 (6 Suppl 1): 65-8.
 42. Caffarelli C, Coscia A, Baldi F, Borghi A, Capra L, Cazzato S, et al. Characterization of irritable bowel syndrome and constipation in children with allergic diseases. *Eur J Pediatr* 2007 (in press).
 43. Furuta GT, Nieuwenhuis EE, Karhausen J, Gleich G, Blumberg RS, Lee JJ, Ackerman SJ. Eosinophils alter colonic epithelial barrier function: role for major basic protein. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G890-7.
 44. D'Arienzo A, Manguso F, Astarita C, D'Armiento FP, Scarpa R, Gargano D, et al. Allergy and mucosal eosinophil infiltrate in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 624-31.
 45. Jakobsson I, Lothe L, Ley D, Borschel MW. Effectiveness of casein hydrolysate feedings in infants with colic. *Acta Paediatr* 2000; 89: 18-21.
 46. Estep DC, Kulczycki A Jr. Treatment of infant colic with amino acid-based infant formula: a preliminary study. *Acta Paediatr* 2000; 89: 22-7.
 47. Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, van Eijk JT, van Geldrop WJ, Neven AK. Effectiveness of treatments for infantile colic: systematic review. *BMJ* 1998; 316(7144): 1563-9.
 48. Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, van Eijk JT, Douwes AC. Infantile colic: crying time reduction with a whey hydrolysate: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2000; 106: 1349-54.
 49. Swadling C, Griffiths P. Is modified cow's milk formula effective in reducing symptoms of infant colic? *Br J Community Nurs* 2003; 8: 24-7.
 50. Castro-Rodríguez JA, Stern DA, Halonen M, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martínez FD. Relation between infantile colic and asthma/atopy: a prospective study in an unselected population. *Pediatrics* 2001; 108: 878-82.
 51. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1998; 339: 1100-4.
 52. Heine RG. Gastroesophageal reflux disease, colic and constipation in infants with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 220-5.