

## INTRODUCCIÓN

La leche materna confiere al recién nacido ventajas inmunológicas a través de la acción de inmunoglobulinas, células inmunocompetentes, oligosacáridos, lisozima, lactoferrina y otros péptidos o proteínas de carácter defensivo. Por otra parte existe la creencia que la leche materna es estéril y multitud de trabajos científicos avalan esta afirmación aunque en los últimos años se ha evidenciado que la leche materna es una fuente de bacterias comensales o probióticos que colaboran en mantener una microbiota determinada.

Las bacterias presentes en la leche humana son del género de los *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, bifidobacterias e incluso ciertas bacterias Gram negativas como *Escherichia coli* como fiel reflejo de la microbiota del intestino del lactante. Por ello la *E. coli* presente en la leche materna es de las primeras especies que colonizan en el intestino neonatal.

Los alimentos funcionales son aquellos que contienen nutrientes que mejoran la salud y bienestar y reducen el riesgo de enfermedad ya que una dieta inadecuada desemboca en un aumento del riesgo de déficit de nutrientes y de padecer enfermedades con gran morbi-mortalidad, como la enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión y cáncer.

## CONCEPTO DE ALIMENTO FUNCIONAL O NUTRACÉUTICO

El término ALIMENTOS FUNCIONALES es un término de marketing que se utilizó por primera vez en Japón en la década de los 80 para describir alimentos fortificados con ingredientes capaces de producir beneficios para la salud de las personas. Este término se ha ido haciendo popular porque representa un enlace entre salud, nutrición y dieta.

Sin embargo, el término alimento funcional no tiene todavía una definición legal y actualmente alimentos funcionales engloban probióticos, prebióticos, vitaminas y minerales. Son componentes de productos tan diversos como leches fermentadas, yogurt, bebidas para deportistas, alimentos infantiles, alimentos sin azúcar y gomas de mascar.

En la última década del siglo XX, aparece por primera vez el concepto de alimento funcional, en su versión más actual, para definir alimentos capaces de modificar la composición de la flora intestinal normal y potenciar de esta manera los efectos beneficiosos sobre la salud humana mediante microorganismos "óptimos" (probióticos) y otras sustancias que favorezcan su crecimiento (prebióticos). Los alimentos funcionales tienen capacidad de regulación de la expresión génica, crecimiento celular, ecología intestinal e inmunomodulación.

En la conferencia de consenso celebrada en Madrid (1998) de la CEE y FUFOS del internacional Life Science Institute Europe se adapta la justa definición de alimento funcional: Si produce efectos beneficiosos más allá de los efectos nutricionales habituales en un sentido relevante para el estado de bienestar y salud o reducción del riesgo de enfermedad.

Básicamente los alimentos funcionales con efectos fisiológicos positivos son los prebióticos, probióticos y simbióticos.

## BREVE HISTORIA SOBRE EL ECOSISTEMA INTESTINAL

La microflora gastrointestinal del ser humano es un complejo ecosistema de 300-500 especies bacterianas que principalmente se encuentran en el colon e intestino delgado distal, mientras que en el estómago e intestino delgado proximal hay un escaso número de bacterias.

Al nacer, el tracto gastrointestinal es estéril. La flora intestinal es adquirida durante el periodo neonatal y permanece estable durante el resto de la vida. El primer contacto es el canal vaginal y la flora fecal materna que se ingiere habitualmente durante el parto que van a ser decisivos para el tipo de flora intestinal de cada persona. Los niños que nacen por cesárea retrasan la adquisición de su flora intestinal al no tener la oportunidad de estar en contacto con la flora materna. Dado que la leche materna no es estéril parece ser que también interviene en la adquisición de la flora intestinal.

Temporalmente la flora intestinal puede modificarse negativamente con el uso de antibióticos o positivamente con la introducción de especies de bacterias deseables para el tracto gastrointestinal apareciendo el concepto de probiótico.

A pesar de que parezca un concepto de reciente adquisición en la nutrición, existen un gran número de alimentos de la dieta humana que desde tiempos remotos se han utilizado como alimento funcional. Así, la manzana, zarzamora, zanahoria, ajo cebolla, té, etc ha sido utilizados desde tiempo inmemorial por sus efectos hipocolesterolemiantes. Otros como el limón, ginseng, té verde, etc se les ha achacado poderes antiinflamatorios, antimicrobianos e incluso antiestrogénicos más allá de sus efectos nutritivos.

## PREBIÓTICO

### Definición de prebiótico

Gibson y Robertfroid en 1995 definieron los prebióticos como moléculas fermentables (substratos añadidos al ecosistema) que poseen un efecto favorable sobre la flora intestinal indígena, estimulando el crecimiento selectivo (número y cepas) de bacterias del colon.

Para ser efectivo un prebiótico debe ser indigerible o sea no ser hidrolizado ni absorbido en la parte superior del aparato digestivo, ser específicamente fermentado estimulando el crecimiento y/o la actividad de las bifidobacterias y mejorar el estado de salud del huésped.

Prebióticos usados por el hombre son las fibras, lactulosa, lactiol, inulina, galactooligosacáridos y fructooligosacáridos. Muchos de estos prebióticos se encuentran de manera natural en alimentos que consumimos habitualmente como en las cebollas, espárragos, ajos, alcachofas, etc.

### Requisitos para considerar Prebiótico un alimento

El efecto beneficioso de los prebióticos se debe por un lado a favorecer el crecimiento selectivo a nivel del colon de bacterias saludables (bifidobacterias y lactobacillus) y por otro lado la fermentación colónica.

Los requisitos precisos para que un alimento o componente alimentario pueda ser considerado un prebiótico son los siguientes:

- No debe ser hidrolizado, absorbido ni digerido en el intestino delgado
- Fermentación selectiva por bacterias favorables y debe ser fermentado total o parcialmente por la flora colónica
- Debe ser sustrato de una a varias bacterias beneficiosas estimulando de manera selectiva su crecimiento y así favorecer el equilibrio de la flora colónica con predominio de lactobacillus y bifidobacterias.

### Oligosacáridos de la Leche materna. Prebióticos

El predominio de bifidobacterias y lactobacillus inhibe el crecimiento de bacterias patógenas con producción de ácido láctico, acético y butiratos con descenso del pH intraluminal inhibiendo el desarrollo de bacterias patógenas.

El efecto bifidógeno de la leche materna se debe a la presencia de Inmunoglobulinas, proteínas de carácter defensivo (lactoferrina, lisozima...), Nucleótidos y oligosacáridos que mejoran el sistema inmune innato. La leche materna contiene gran cantidad de oligosacáridos complejos (10-12 g/L) que son sustrato de las bifidobacterias y sus componentes de la pared celular de las bifidobacterias actuando como prebióticos naturales favoreciendo el desarrollo de una flora bifidógena.

En las fórmulas infantiles se han desarrollado oligosacáridos con efecto prebiótico siendo los más relevantes los Galacto-oligosacáridos (GOS) y Fructo-oligosacáridos (FOS) que en los últimos años se han incorporado a algunas fórmulas infantiles.

Múltiples estudios en los últimos 4-5 años confirman la eficacia de los prebióticos con resultados positivos sobre la salud del lactante destacando en las siguientes aspectos:

- Mejora del sistema inmune (efecto inmunomodulador).
- Reduce el riesgo de alergia.
- Disminuye la incidencia de infecciones intestinales y respiratorias.

Finalmente, el Comité de Nutrición de la ESPGHAN en un comentario sobre prebióticos en las fórmulas infantiles publicado en 2004 destacaba que la administración de prebióticos en las fórmulas infantiles de inicio y continuación producían un potencial incremento del número de bifidobacterias y también heces más blandas. Los datos actuales no evidencian efectos adversos en las fórmulas infantiles con prebióticos recomendando la realización de estudios para conocer las proporciones de los diferentes prebióticos más eficaces. Posteriormente en un informe reciente a raíz de los últimos estudios realizados con prebióticos en fórmulas infantiles recomienda que 0,8 g/100 ml con una combinación de GOS (90%) y FOS (10%) es segura y de eficacia demostrada.

### Acciones Beneficiosas de los prebióticos

Las acciones beneficiosas de los prebióticos se deben a la presencia de una flora predominantemente bifidógena siendo las más importantes las siguientes:

- Acción inmunomoduladora: la flora microbiana con mayor cantidad de bifidobacterias favorecida por los oligosacáridos/prebióticos se asocia a una menor prevalencia de atopia
- Acción metabólica: fermentación colónica con producción de AGCC (propiónico, butírico y acético)
- Acción nutricional: las bifidobacterias favorecen la síntesis de algunas vitaminas como la Vit B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, Ac. fólico, Ac. nicotínico... y favorecen a través de la fermentación colónica la absorción de calcio, magnesio, hierro y zinc.

## PROBIÓTICO

### Definición de Probiótico

Lilly y Stillwell en 1965 utilizaron por primera vez el término probiótico para definir cualquier sustancia u organismo que mejorase el equilibrio microbiano intestinal. Posteriormente Fuller en 1989 lo definió como un suplemento alimentario microbiano vivo que afecta de forma beneficiosa al animal huésped a través de la mejora de su balance microbiano intestinal y recientemente Gibson en el 1999, autor que había trabajado extensamente con los prebióticos, añadió un concepto cuantitativo a dicha definición, de manera que actualmente se considera que un probiótico es un microorganismo vivo que al ser ingerido en cantidades suficientes ejerce un efecto positivo en la salud más allá de los efectos nutricionales tradicionales.

### Condiciones deseables de un probiótico

La condición básica de todo probiótico es la de tener un efecto beneficioso sobre el portador y ampliando el espectro debe reunir las siguientes características:

- Debe ser de procedencia humana y no ser patógeno para el ser humano incluso para las personas con inmunocompromiso, no ser tóxico y no ir asociado con enfermedades gastrointestinales ni con otras como la endocarditis infecciosa.
- Debe tener una alta resistencia a su paso por el tránsito intestinal y por lo tanto una alta resistencia a las enzimas proteolíticas de la luz intestinal. Ser estable frente a ácidos y bilis y no conjugarse con las sales biliares. En resumen, tienen que tener una alta supervivencia en el ecosistema intestinal permaneciendo vivo y estable.



- Debe activar el sistema inmune a través de una estimulación sin efecto proinflamatorio.
- Debe poseer un mecanismo específico de adhesión a las mucosas para de esta manera prevenir la colonización de gérmenes patógenos.
- Debe permitir un crecimiento rápido en las condiciones habituales del ciego y todo el trayecto colónico.
- Debe tener un origen humano con probada seguridad y tolerancia

Los mecanismos de acción de los probióticos pueden ser de diferentes tipos:

- El mecanismo directo previene la acción de los patógenos y se realiza de varias maneras:
  - Los probióticos excretan ácidos que bajan el pH intraluminal por debajo del nivel de tolerancia de los gérmenes patógenos.
  - Los probióticos compiten en el lugar de adhesión con los lugares que ocupan los patógenos.
  - Algunos probióticos como los lactobacilos y bifidobacterias son capaces de secretar antibióticos naturales que tienen su espectro de acción sobre gérmenes patógenos.
- El mecanismo indirecto nos va a permitir actuar sobre diferentes áreas de la inmunidad:
  - A través de una inmunomodulación
  - Competiendo con receptores y en la adhesión a la mucosa intestinal
  - Inhibiendo el crecimiento de algunos enteropatógenos
  - Competiendo con los nutrientes de la luz intestinal
  - Previendo la traslocación bacteriana
  - Aumentando la secreción de mucina

Los principales probióticos utilizados actualmente en humanos y con datos clínicos comprobados son los *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus thermophilus* y *Sacharomyces boulardii*.

### ¿Por que mecanismo el Probiótico es beneficioso y no perjudica?

Las bacterias patógenas producen una estimulación del AMPc que induce un aumento de la adenilato ciclasa del enterocito cuya estimulación produce una diarrea secretora. Por otra parte algunas bacterias enteroinvasivas que se fijan a los receptores pueden estimular el GMPc que induce a su vez un aumento de la guanilato ciclasa del enterocito y de esta manera actúan como enteroinvasivas. Los probióticos no ejercen ninguna de estas funciones y no tienen capacidad de estimular el AMPc ni el GMPc.

### Ventajas atribuidas a los Probióticos

Dentro de las ventajas nutricionales de los probióticos cabe destacar:

- Aumentan el valor nutricional de los nutrientes a través de una mejora en la digestibilidad y un aumento de la absorción de minerales y vitaminas.
- Mejoran la absorción de la lactosa y aumentan la biodisponibilidad del calcio contenido en la leche actuando indirectamente en la prevención de la osteoporosis que ocurrirá en muchos casos en la edad adulta.
- Disminuyen los niveles del colesterol sérico actuando en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

### Efectos probados y no probados a la ingestión de Probióticos

Hay que diferenciar los efectos probados de los probióticos en estudios ciegos y aleatorios con los posibles efectos derivados de los mecanismos de acción sin demostrar o como resultado de afirmaciones lógicas de conclusiones no probadas pero altamente deseables.

Los efectos favorables de los probióticos en la literatura son dispares sin que haya evidencia científica en la mayoría de los casos de manera que solo puede afirmarse que existe evidencia científica para el uso de probióticos en la reducción de la diarrea infecciosa aguda, diarrea asociada a antibioterapia, diarrea por *Clostridium difficile* y en la prevención y tratamiento de algunas enfermedades alérgicas como la dermatitis atópica.

Como efectos no probados sin evidencia científica pero con altas posibilidades de que se confirmen en un futuro, se considera que tiene efectos positivos en las siguientes enfermedades: Intolerancia a la lactosa, sobrecrecimiento bacteriano, infección por *Helicobacter pilory*, enfermedad inflamatoria intestinal (enf. de Crohn, colitis ulcerosa, pouchitis), síndrome de intestino corto, artritis reumatoidea, fibrosis quística, enterocolitis necrotizante, hipercolesterolemia, vaginitis crónica por *Candida*, prevención del cáncer

Actualmente estamos viviendo grandes avances en las fórmulas infantiles de manera que aparecen cada día en el mercado nuevas leches que podrían denominarse fórmulas del siglo XXI o fórmulas para el disconfort gastrointestinal del bebé ya que en las supuestas indicaciones están las de ser activas frente al cólico del lactante, para el niño que no come, para el estreñimiento, meteorismo, flatulencia, vómitos y regurgitaciones, etc.

También recientemente se han añadido prebióticos a las nuevas fórmulas de inicio y probióticos en las fórmulas de continuación y algunas fórmulas especiales y se están haciendo ensayos en Japón con fórmulas suplementadas con probióticos para prematuros.

La leche humana tiene mas de 130 oligosacáridos con efecto prebiótico que favorecen el crecimiento de las bifidobacterias, de manera que añadir probióticos, prebióticos o ambos (simbióticos) va a ser una cuestión de tiempo para saber hacia donde irán las nuevas formulas infantiles. Según la actual normativa de la CEE solo se pueden añadir probióticos previamente evaluados y demostrando su beneficio y seguridad. En concreto solo esta permitido añadir probióticos a las formulas de continuación si se demuestra su estabilidad, supervivencia en el colon, efectos beneficiosos y seguros y a concentraciones de  $10^6$ - $10^8$  UFC/g.<sup>7</sup>

### Fórmulas infantiles con Probióticos

- Nativa 2 Premium – *L. rhamnosus* GG; *B. longum*
- Nidina 2 Premium – *L. rhamnosus* GG; *B. longum*
- Nidina 2 Confort – *L. lactis*; *S. thermophilus*
- Blemil Plus 2 AE – *L. rhamnosus* GG; *B. infantis*
- Hero Baby Lactum 2 – *B. longum*, *B. bifidum*
- Hero Baby 2 Probiotica – *B. longum*, *B. bifidum*
- Damira Atopy – *Bifidobacterium* 12 (*Bb* 12)
- Nutramigen 2 – *L. rhamnosus* GG
- Nutriben simbiotic – *B. longum*; *S. thermophilus*

### Productos farmacéuticos con Probióticos

- Ultralevura polvo – *S. boulardii*
- Casenfilus sobres – *L. acidophilus*
- Reuteri gotas – *L. reuteri*
- Rotagermine frasco – *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *S. termophilus*, *L. bulgaris*
- VSL#3 sobres – *L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaris*, *B. longum*, *B. brevis*, *B. infantis*, *S. termophilus*

### CUESTIONES SIN ACLARAR CON LOS ALIMENTOS FUNCIONALES

El comité de Nutrición de la ESPGHAN en un comentario sobre probióticos en las formulas infantiles publicado en 2004 marcó las pautas iniciales para su uso en Pediatría, sin embargo finaliza con la recomendación de que se deben seguir realizando estudios sobre las cepas utilizadas, dosis adecuadas, duración y edad de las ingestas, beneficios y seguridad a corto, medio y largo plazo del uso de Probióticos con especial atención en prematuros y/o niños con especiales circunstancias (Ej. inmunodeficiencias)

Se debe ser prudente con el empleo de probióticos por el peligro de ampliar el espectro a cepas no tradicionales en las que puede existir un potencial para la transferencia génica. Sabemos que algunos genes resistentes a los antibióticos pueden ser transferidos a través de la codificación de los plásmidos. Se debe tener en cuenta que los probióticos son microorganismos vivos y pueden ser responsables de efectos adversos como infecciones, inmunomodulación y transferencia de genes. El riesgo cero con microorganismos no existe.

### BIBLIOGRAFÍA

- Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr.* 2007 Nov;137(11):2420-4.
- Bakker-Zierikzee AM, Alles MS, Knol J, Kok FJ, Tolboom JJ, Bindels JG. Effects of infant formula containing a mixture of galacto- and fructo-oligosaccharides or viable *Bifidobacterium animalis* on the intestinal microflora during the first 4 months of life. *Br J Nutr.* 2005 Nov;94(5):783-90.
- Boehm G, Lidestri M, Casetta P, Jelinek J, Negretti F, Stahl B, Marini A. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002 May;86(3):F178-81
- Boehm G, Stahl B, Jelinek J, Knol J, Miniello V, Moro GE. Prebiotic carbohydrates in human milk and formulas. *Acta Paediatr Suppl.* 2005 Oct;94(449):18-21.
- Cumming JH, Macfarlane GT, Englyst HN. Prebiotic digestion and fermentation. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(suppl):415S-20S
- ESPGHAN Committee on Nutrition: Probiotic bacteria in dietetic products for infants: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38:365-74
- ESPGHAN Committee on Nutrition: Prebiotic Oligosaccharides in Dietetic Products for Infants: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39:465-73
- Fuller R. Probiotics in humane medicine. *Gut* 1991;32:439-42
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401-1412
- Gibson GR, Fuller R. Aspects of in vitro and in vivo research approaches directed toward identifying probiotics and prebiotics for human use. *J Nutr.* 2000 Feb;130(2S Suppl):391S-395S
- Knol J, Scholtens P, Kafka C, Steenbakkers J, Gro S, Helm K, Klarczyk M, Schöpfer H, Böckler HM, Wells J. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Jan;40(1):36-42.
- Lidestri M, Agosti M, Marini A, Boehm G. Oligosaccharides might stimulate calcium absorption in formula-fed preterm infants. *Acta Paediatr Suppl.* 2003 Sep;91(441):91-2.
- Moro G, Minoli I, Mosca M, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, Boehm G. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 Mar;34(3):291-5.
- Moro G, S Arslanoglu, B Stahl, J Jelinek, U Wahn and G Boehm. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch. Dis. Child.* 2006;91;814-819;
- Peña Quintana L. Probióticos: situación actual y líneas de investigación. *An Pediatr, Monogr.* 2006;4(1):42-53
- Rodríguez JM, Dalmau J. Probióticos para el binomio madre-hijo (I). *Acta Pediatr Esp* 2007; 65(9):452-457
- Rodríguez JM, Dalmau J. Probióticos para el binomio madre-hijo (y II). *Acta Pediatr Esp* 2007; 65(10):513-518



- Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, Contor L, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, Isolauri E, Moreau MC, Roberfroid M, Rowland I. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr* 1998;80:S147-171
- Sanz Y, Collado MC, Dalmau J. Prebióticos: Criterios de calidad y orientaciones para el consumo. *Acta Pediatr Esp* 2003, vol 61, num 9: 476-482
- Tormo Carnicer R. Probióticos. Concepto y mecanismos de acción. *An Pediatr, Monogr.* 2006;4(1):30-41
- Vitoria Miñana I. Prebióticos, prebióticos y simbióticos. *Pediatr integral* 2007;XI(5):1-9
- Vitoria Miñana I. Oligosacáridos en la Nutrición Infantil: fórmulas infantiles, alimentación complementaria y del adolescente. *Acta Pediatr Esp* 2007; 65(4):175-179

En el siglo pasado se describieron los grandes síndromes colestáticos. En la última década y debido a la progresiva disponibilidad de estudios moleculares se han descubierto las bases genéticas de las principales entidades clínicas. En los últimos cinco años se han realizado importantes avances en la comprensión de la fisiopatología de la colestasis. Por una parte, en las *colestasis adquiridas*, se conocen mejor los factores exógenos y endógenos implicados en la expresión y función de los genes responsables del metabolismo biliar y cómo se produce daño hepático. Por otra, en las *colestasis genéticas*, ha sido posible comprender como un defecto genético causa colestasis y lesión hepática, debido a los importantes avances en la comprensión de la expresión y regulación de genes y productos de estos, la síntesis y regulación biliar y rutas de señalización celular.

Me centraré en los principales avances producidos en el estudio de la colestasis.

## FISIOLOGÍA DE LA FORMACIÓN BILIAR Y ADAPTACIÓN A LA COLESTASIS

La bilis se forma por la secreción de solutos y agua por los hepatocitos y colangiocitos. Las sustancias tóxicas, fármacos, endobióticos y xenobióticos son modificadas y detoxificadas por los hepatocitos y excretadas a la bilis. Los ácidos biliares en la luz intestinal ayudan a la absorción de ácidos grasos de cadena larga y vitaminas liposolubles. La fuerza fundamental para el flujo biliar es la secreción y recirculación de ácidos biliares. Los hepatocitos captan los ácidos biliares de la sangre portal mediante proteínas de transporte, la principal es el NTCP (captador de ácido biliar dependiente de sodio). Los ácidos biliares se transportan a través del citoplasma de los hepatocitos y se secretan a la luz canalicular mediante un transportador "cassette" ATP conocido como bomba exportadora de sales biliares: BSEP; ABCB11. cuando este transportador muta, se reduce el flujo biliar y se retienen los ácidos biliares en el hepatocito produciendo una enfermedad conocida como colestasis familiar progresiva 2 (PFIC2).

Los otros componentes fundamentales de la bilis, fosfolípidos, colesterol y conjugados de bilirrubina también se secretan a la bilis mediante transportadores específicos de sustrato "cassette" que se unen a ATP (ABC). Los fosfolípidos se secretan mediante una "flipasa", la proteína de resistencia a multidrogas 3 (MDR3, ABCB4) que es producto genético que cuando muta produce la enfermedad PFIC3. El colesterol se secreta mediante dos medio-transportadores combinados, ABCG5/G8 que si muta el gen de cada medio transportador produce la enfermedad sitosterolemia y quizás enfermedad hepática. Finalmente la bilirrubina conjugada se secreta a la bilis mediante la proteína de resistencia a multidrogas 2 (MRP2) transportador multiespecífico (ABCC2) que cuando muta produce el síndrome de Dubin-Johnson.

Además de el flujo de solutos, la formación de bilis depende del flujo de iones en hepatocitos y colangiocitos. En humanos, más del 40% de la formación de bilis deriva de los conductos biliares, y un determinante principal del flujo biliar es la secreción de cloro, que está determinada primariamente por el producto del gen CFTR en el polo apical de los colangiocitos. Así en enfermedades en que se altera el desarrollo de los conductos biliares como en el síndrome de Alagille se produce colestasis.

Cuando se reduce el flujo biliar se produce lesión en los hepatocitos por retención de ácidos biliares. La concentración de ácidos biliares en la circulación periférica es generalmente menor de 10mcmol/L, mientras que en la circulación portal varía de 10-20mcmol/L entre comidas a más de 100mcmol/L postprandial. Si reobstruye el flujo biliar (Síndrome de Alagille, atresia biliar, PFIC2) aumenta la concentración de ácidos biliares en los hepatocitos. Los ácidos biliares son moléculas detergentes y de señal, que cuando se retienen en los hepatocitos, alteran la composición y función de las membranas, alteran las organelas subcelulares, y cambian las vías de señalización celular y la expresión de genes e inician la apoptosis. Algunos de estos cambios producen intentos de adaptación para reducir la toxicidad o concentración de ácidos biliares mediante mecanismos basados en el citocromo P 450 (hidroxilación y conjugación) ó en la exportación sinusoidal. La retención prolongada de ácidos biliares en los hepatocitos produce activación de las células de Kupffer, células estrelladas y miofibroblastos que aumentan la expresión de citoquinas y la progresión de fibrosis.

Cuando se produce colestasis el hepatocito se adapta a la situación poniendo en marcha múltiples procesos que intentan disminuir la concentración biliar. Por una parte disminuye la captación (disminuye la actividad NTCP) y síntesis de ácidos biliares por otra estos se hidroxilan y conjugan para disminuir su toxicidad y aumenta el flujo de exportación sinusoidal y canalicular. A nivel transcripcional los ácidos biliares activan al menos tres miembros de la superfamilia de receptores nucleares: NR, el receptor farsenoide X (FXR), el receptor constitutivo androstano (CAR) y el receptor de preengaño X (PXR), y estos tres reguladores de genes son la forma primaria en que el hepatocito reprograma la transcripción en la colestasis. En presencia de aumento de sales biliares, se activa FXR que estimula la expresión de BSEP en el hígado e inhibe en el intestino el transportador apical de sales biliares dependiente de sodio (ASBT), este efecto es mediado por SHP, un gen represor inducido por FXR.

## COLESTASIS ADQUIRIDAS

### Colestasis asociada a la sepsis

Los lactantes son especialmente susceptibles a los efectos de la sepsis en el flujo biliar. La endotoxina (lipopolisacáridos de las bacterias gram-negativas) produce disminución rápida del flujo biliar. Este efecto parece causado por liberación de citoquinas de los macrófagos hepáticos y células de Kupffer, estas a su vez actúan sobre los receptores de membrana sinusoidales de los hepatocitos vecinos produciendo señales para reducir la formación de bilis. El hígado juega un papel fundamental en la respuesta de fase aguda a la infección. Cuando se activan los mediadores de la inflamación, como la endotoxina, el hígado cambia la expresi-

sión de genes para aumentar la secreción de muchas sustancias y enzimas para restaurar la homeostasis (inhibidores de la proteasa) luchar contra la infección (complemento, péptido C reactivo) y dirige los aminoácidos y lípidos a la periferia; todo se coordina a nivel intracelular mediante rutas de señal complejas y sobrepuestas iniciadas por la endotoxina y citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, interleukina (IL) -1B y IL-6. Las mismas citocinas que activan la expresión de sustancias secretoras del hígado durante la respuesta de fase aguda producen también la supresión de función y expresión de transportadores hepatobiliares críticos. La exposición a lipopolisacáridos disminuye la localización de BSEP y MRP2 en la membrana, debido a la degradación de ambas y a su migración desde la membrana a vesículas submembrana. También producen alteraciones de genes reguladores nucleares, de la familia NR, de un amplio número de transportadores.

### **Colestasis asociada a alimentación parenteral**

Se produce sobre todo en niños prematuros con enfermedad de intestino delgado o en los que este ha sido resecaado y son sometidos a nutrición parenteral total. Cuatro factores parecen fundamentales en el desarrollo de colestasis en esta situación: inmadurez, infección, función intestinal inadecuada y un componente tóxico/o que falta en la nutrición parenteral.

## **ENFERMEDADES COLESTÁTICAS**

### **Atresia biliar**

En la forma perinatal (80% de casos) de atresia biliar se produce por un proceso inflamatorio fibro-obliterativo de la vía biliar extrahepática. En los hígados de los niños con atresia existe sobreexpresión de genes proinflamatorios con predominio de genes de interferon, también se ha encontrado en los espacios porta aumento de linfocitos CD3 y CD8, este fenotipo inmunológico indica la presencia de una respuesta inflamatoria tipo 1 T-helper. En los casos embrionarios (20%) se asocian malformaciones congénitas no hepáticas y son formas más severas en ellas están sobreexpresados genes que afectan la integridad/función de la cromatina y genes que regulan el procesado del DNA y RNA, la lateralidad, las señales de transducción y transcripción .

La supervivencia de esta enfermedad ha mejorado en la última década debido al tratamiento secuencial con intervención de Kasai y posteriormente trasplante hepático. Sigue siendo vital la experiencia de los centros que cuidan a estos pacientes. Así la supervivencia a los 4 años sin trasplante en los centros con más de dos casos anuales es del 33% y sube al 48% en centros con al menos 20 casos anuales.

Por otra parte se han sentado bases pronósticas importantes según la cifra de bilirrubina sérica del niño a los tres meses de la cirugía de Kasai: si esta es menor de 2mg/dl la supervivencia sin trasplante es del 84%, frente al 40% en niños con bilirrubina comprendida entre 2 y 6mg/dl y de sólo el 16% para aquellos niños con bilirrubina mayor de 6mg/dl.

### **Colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 1: PFIC 1**

La PFIC1 es causada por mutación de ATP8B1 de la subfamilia tipo 4 de las ATPasas tipo P. La investigación actual se centra en el estudio de cómo esta mutación produce colestasis. Se ha demostrado que este déficit produce pérdida de la asimetría de fosfolípidos en la membrana canalicular empeorando el transporte de sales biliares hidrofóbicas y por otra parte disminuyendo la resistencia de la membrana canalicular a la sales biliares produciendo así colestasis. Por otra parte se ha demostrado en estos pacientes disminución de RNAm de FXR que produce descenso de RNAm de BSEP a nivel hepático y aumento de RNAm de ASBT en el intestino, produciendo así colestasis con hiperabsorción de ácidos biliares a nivel intestinal. Por otra parte en estos pacientes se ha demostrado también disminución de la expresión de CFTR (regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística) lo que produciría también disminución de la secreción biliar.

En estos pacientes es constante el desarrollo de diarrea postrasplante que impide el crecimiento, la investigación actual se centra en el desarrollo de tratamientos alternativos.

### **Colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 2: PFIC2**

Se produce una mutación en el gen ABCB11 que sintetiza la proteína BSEP localizada en la membrana canalicular de los hepatocitos. Existe una marcada disminución de la secreción biliar y colestasis progresiva. En esta enfermedad se puede realizar un diagnóstico histológico rápido mediante tinción de BSEP en los hepatocitos.

Estos pacientes desarrollan cirrosis precoz que condiciona la necesidad de trasplante hepático. Postrasplante pueden desarrollar disfunción del injerto que semeja su enfermedad de base. La investigación actual se centra en el estudio etiológico de esta disfunción.

### **Colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 3**

Está causada por mutación en el gen ABCB4 responsable de la síntesis de MDR3. que produce la eliminación de fosfolípidos a la bilis. Se produce una bilis tóxica litogénica con un espectro de enfermedad que va desde inicio como colestasis neonatal con evolución a cirrosis en los tres primeros años de vida en el 70% de los casos hasta clínica de litiasis biliar en adulto joven. Algunos pacientes con actividad residual de MDR3 pueden tener una respuesta completa al tratamiento con ácido ursodeoxicólico.

### **Síndrome de Alagille**

Es una enfermedad multisistémica, muy variable, autonómica dominante que afecta primariamente al hígado, corazón, ojos cara y esqueleto. Se causa por una mutación en el ge Jagged 1 y en muy pocos pacientes en el Notch 2. Se produce por delección del gen en 3-7% de casos y por mutaciones intragénicas en el 70%. En los últimos años la investigación se ha centrado en la correlación fenotípica-genotípica y en la existencia de modificadores genéticos.



## BIBLIOGRAFÍA

- Alvarez L, Jara P, Sánchez-Sabate E, Hierro L, Larrauri J, Díaz MC et al. Reduced hepatic expression of farnesoid X receptor in hereditary cholestasis associated to mutation in ATP8B1. *Hum Mol Genet* 2004; 13:2451-2460.
- Becerra J. The next challenge in pediatric cholestasis: deciphering the pathogenesis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: (suppl 1) S23-S29.
- Demelliers C, Jacquemin E, Barvu V, et al. Altered hepatobiliary gene expressions in PFIC1: ATP8B1 gene defect is associated with CFTR down-regulation. *Hepatology* 2006; 44:1125-1134.
- Goldmuntz E, Moore E, Spinner NB. The cardiovascular manifestations of Alagille syndrome and JAG1 mutations. *Methods Mol Med* 2006; 126:217-231.
- O'Leary JG, Pratt D. Cholestasis and cholestatic syndromes. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23:232-236.

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos funcionales digestivos (TFD) suponen una parte muy importante de la patología gastroenterológica pediátrica. Se definen como una combinación de síntomas gastrointestinales crónicos y recurrentes no explicados por anomalías estructurales o bioquímicas. Incluyen un espectro de entidades muy variadas, algunas de ellas consideradas incluso como normales en el desarrollo del niño, y en las que los factores anatómicos, madurativos y afectivos cobran una especial relevancia<sup>(1,2)</sup>.

En las últimas décadas el interés por los TFD ha crecido de forma notable pasando de ser meros diagnósticos de exclusión a entidades clínicas específicas con criterios diagnósticos propios que, en su conjunto se han venido a denominar “criterios de Roma”. En su elaboración participaron diversos comités formados por especialistas de diferentes países. En 1997, la revisión de estos criterios incorpora un equipo de trabajo formado por pediatras con la finalidad de definir los TFD en el niño, los cuales son publicados en 1999 formando parte de los “criterios de Roma II”.<sup>(3)</sup>

No obstante, el tiempo y su aplicación demostraron que tenían limitaciones y que claramente podían ser mejorados<sup>(4,5)</sup>. Con esta intención nacieron los “criterios de Roma III” que se han publicado en 2006 y que en el campo pediátrico se siguen definiendo en función del síntoma predominante, a diferencia del adulto en el que la clasificación se basa en el órgano afectado. Además se distinguen dos grandes categorías en base a la edad debido a las diferencias en el crecimiento y desarrollo (Tabla I).

TABLA I. Trastornos funcionales digestivos en el niño. Criterios de Roma III.

<i>Trastornos funcionales digestivos en el niño: recién nacido y primera infancia (&lt;5 años)</i>	<i>Trastornos funcionales digestivos en el niño: segunda infancia y adolescentes (&gt;5-18 años)</i>
Regurgitación del recién nacido y lactante Síndrome de rumiación del lactante Síndrome de vómitos cíclicos Cólico del lactante Diarrea funcional Disquecia del lactante Estreñimiento funcional	Vómitos y aerofagia Rumiación del adolescente Síndrome de vómitos cíclicos Aerofagia Dolor abdominal Dispepsia funcional Síndrome de intestino irritable Migraña abdominal Dolor abdominal funcional infantil Síndrome del dolor abdominal funcional infantil Estreñimiento e incontinencia Estreñimiento funcional Incontinencia fecal no retentiva

La primera abarca aquellos TFD que afectan a niños menores de 5 años y predominan aquellos trastornos en los que la expresión clínica depende sobretodo de factores anatómicos, de maduración, fisiológicos y el estado de desarrollo afectivo e intelectual. El tratamiento con frecuencia debe centrarse en calmar la ansiedad familiar y evitar medidas iatrogénicas<sup>(6)</sup>.

La segunda categoría abarca aquellos TFD que afectan a niños con edades comprendidas entre los 5 y los 18 años y la forman entidades cuya clínica y fisiopatología son más parecidas a los TFD del adulto. Las medidas terapéuticas deben enmarcarse dentro de un enfoque biopsicosocial en el que el estado de ánimo y la evolución clínica afecta a la severidad del desorden. Así un médico que ofrezca empatía y conozca los problemas del paciente y su entorno, puede disminuir la severidad de los síntomas y reducir el impacto del sentimiento de enfermedad. Por el contrario si pide pruebas sin cesar y no colabora en el cuidado del paciente, probablemente promocionará un círculo vicioso de ansiedad y demanda de atención médica. Junto a ello, el crecimiento importante en los métodos de investigación (estudios de motilidad, inmunidad de la mucosa, flora bacteriana, del eje cerebro-intestino...) ha proporcionado al médico una base para explicar la generación de los síntomas y el estudio de estrategias farmacológicas nuevas<sup>(7)</sup>.

Aunque los criterios de Roma III, al igual que los de Roma II, continúan generando controversia y siguen teniendo limitaciones, no cabe duda sobre su utilidad ya que han creado un lenguaje con el que los grupos pueden comunicarse, son la base para la realización de trabajos de investigación y para establecer un diagnóstico que no se realice exclusivamente mediante la exclusión de otras patologías.

## REGURGITACIÓN DEL RECIÉN NACIDO Y LACTANTE

Es un TFD caracterizado por el retorno involuntario hacia la boca o fuera de la misma del contenido gástrico sin afectación del estado general. En realidad es una circunstancia del desarrollo y no una enfermedad, derivada de una suma de factores favorecedores (inmadurez a nivel del esfínter esofágico inferior, alimentación líquida, posición en decúbito, presiones sobre la cavi-

dad abdominal,...). Una correcta historia clínica y examen físico con especial atención a las señales de alarma (Tabla II) son suficientes para establecer el diagnóstico de lo que se ha venido a denominar coloquialmente el “vomitador feliz”.

### Criterios diagnósticos

- $\geq 2$  regurgitaciones al día durante al menos tres semanas.
- Ausencia de signos de alarma
- Ausencia de signos de alteraciones metabólicas, gastrointestinales o del sistema nervioso central que expliquen los síntomas.

En los primeros 4 meses el 67% de los lactantes presentan regurgitaciones, mientras que esta incidencia disminuye hasta el 5% a los 10-12 meses de edad. La historia natural de este trastorno en el lactante es de mejoría espontánea, resolviéndose en casi todos antes de los dos años. El objetivo principal del pediatra, por tanto, debe ser, una vez realizado el diagnóstico, tranquilizar a la familia, explicándoles la benignidad del cuadro y la tendencia a la mejoría de la clínica con el paso del tiempo.

Se recomienda evitar especialmente estudios invasivos, medicamentos y cambios en la alimentación innecesarios que aumentan en gran medida la angustia familiar. El decúbito lateral izquierdo y el espesamiento de las tomas reducen las regurgitaciones, siendo conveniente una vigilancia clínica mantenida para comprobar la eficacia de estas medidas y la persistencia de un correcto desarrollo pondero-estatural<sup>(8)</sup>.

En aquellos casos en los que los síntomas empeoren, aparezcan signos de alarma o persista la clínica más allá de los 24 meses debe reconsiderarse la actitud diagnóstica y terapéutica y valorar la existencia de una enfermedad por reflujo gastroesofágico u otros procesos que pueden provocar un reflujo secundario tales como infecciones, alteraciones congénitas (digestivas o no), alergia alimentaria, alteraciones metabólicas, alteraciones del sistema nervioso central<sup>(9)</sup>.

### SÍNDROME DE RUMIACIÓN DEL LACTANTE

Es un trastorno raro del que existe poca bibliografía en la literatura, caracterizado por la regurgitación de forma voluntaria y habitual del contenido del estómago hacia la boca<sup>(10)</sup>.

### Criterios diagnósticos

Al menos durante tres meses, el lactante debe realizar comportamientos estereotipados que comienzan con contracciones repetidas de los músculos abdominales, el diafragma y la lengua que originan la regurgitación del contenido gástrico hacia la boca, siendo expulsado o nuevamente deglutido. Además debe cumplir tres o más de los siguientes criterios:

- Aparición entre los 3 y 8 meses de edad.
- Nula respuesta a las medidas de tratamiento del reflujo gastroesofágico, anticolinérgicos, cambios en las fórmulas lácteas y alimentación enteral o mediante gastrostomía.
- No se acompaña de náuseas ni signos de dificultad respiratoria.
- No ocurre cuando el lactante duerme o está interactuando con individuos de su entorno.

La observación de la rumiación es por tanto el elemento esencial e imprescindible para el diagnóstico lo cual en ocasiones puede resultar difícil ya que el lactante suele dejar de realizarla cuando se siente observado.

La privación sensorial y afectiva es característica de este síndrome ya que está causado por un mal funcionamiento en la relación entre el lactante y la persona que lo cuida. Puede ocurrir en niños sanos cuyas madres no están emocionalmente conectadas con ellos o, lo que es más frecuente, en niños ingresados en unidades de cuidados intensivos y centros de acogida<sup>(11)</sup>.

El tratamiento debe ir encaminado principalmente a mejorar esta relación, con terapias conductuales en la madre y de estimulación en el niño. Una vez que se elimina la rumiación, no suele recurrir.

### CÓLICO DEL LACTANTE

Incluido en la última revisión de los criterios de Roma, es un trastorno de conducta propio del lactante menor de 4 meses que implica llanto durante horas, difícil de calmar y que suele presentarse durante la tarde o la noche. Con frecuencia se asocia a síntomas digestivos tales como abdomen meteorizado, regurgitaciones, piernas flexionadas sobre el abdomen y cara de dolor. Aunque no se considera probado que se deba a crisis de dolor abdominal, con frecuencia se asume que la causa del llanto tiene un origen digestivo.

Tiende a resolverse con el tiempo de forma espontánea, los niños crecen y ganan peso adecuadamente. Por lo que en la práctica no se considera patológico. A pesar de ello, en la familia es una situación que genera mucha ansiedad, estimándose una incidencia de hasta un 19%.

En su etiopatogenia se han implicado causas gastrointestinales (excesiva producción de gas), motoras (hipermotilidad intestinal), inmunológicas (alergia alimentaria), hormonales (alteraciones en los niveles de motilina, serotonina y melatonina), psicológicas (alteración en la interacción con los padres) y conductuales (variante del llanto normal)<sup>(12,13)</sup>.

### Criterios diagnósticos

- Crisis de llanto que comienzan y cesan sin causa aparente.
- Los episodios duran más de 3 horas y ocurren durante más de tres días a la semana.
- No existe fallo de medro.

**TABLA II. Signos de alerta en la regurgitación del recién nacido y lactante.**

- Fallo de medro
- Hematemesis
- Sangre oculta en heces
- Anemia
- Rechazo en la alimentación
- Dificultades en la deglución
- Llanto excesivo e irritabilidad
- Pausas de apnea
- Aspiración
- Posturas anómalas



El manejo adecuado pasa por informar a los padres sobre la benignidad y carácter transitorio del proceso y calmar su ansiedad. Deben evitarse respuestas que sobreestimen al niño como tenerle en brazos demasiado tiempo y fomentar pautas de conducta adecuadas como el establecimiento de una rutina diaria. No existen analgésicos o maniobras específicas que calmen al niño aunque una práctica común que suele cesar el llanto es el paseo con el cochecito, otorgándole algunos autores un valor diagnóstico. No se recomienda el uso de medicamentos (dimiclomina, dimeticona) o infusiones de anís estrellado dado que no se ha demostrado su eficacia y no están exentos de efectos secundarios importantes<sup>(13,14)</sup>.

Se puede realizar un intento terapéutico con una fórmula hidrolizada de alto grado o antiácidos para descartar la existencia de una alergia alimentaria o una esofagitis en aquellos niños con una clínica grave y evaluar la respuesta a la semana. Si el niño toma el pecho, se debe probar la respuesta a una dieta hipoalergénica en la madre durante una semana y si se confirma la eficacia, la madre deberá tomar suplementos dietéticos para evitar carencias específicas. El tiempo que se debe mantener la dieta no debe prolongarse más allá de los 4 meses dado el carácter transitorio del trastorno.

## DIARREA FUNCIONAL

Constituye la causa más frecuente de diarrea crónica en la infancia, comenzando por regla general de forma insidiosa, y en ocasiones tras un episodio de gastroenteritis aguda o una infección viral. A lo largo del día tiende a empeorar el aspecto de las heces pasando de unas normales por la mañana a otras con restos de alimentos, líquidas. Se describen periodos de mejoría sin relación con el tratamiento y otros de empeoramiento que suelen coincidir con infecciones y situaciones de stress. En general tiende a ceder entre los 2 y 4 años. En ocasiones entre los antecedentes familiares se recogen trastornos funcionales como estreñimiento o síndrome de intestino irritable.

La etiología permanece desconocida, destacando entre los mecanismos implicados la ingesta de una dieta pobre en grasas y rica en azúcares simples, alteraciones en la flora intestinal y problemas de dismotilidad<sup>(12)</sup>.

### Criterios diagnósticos

- $\geq 3$  deposiciones al día, abundantes, no formadas y sin dolor.
- Durante más de 4 semanas.
- Aparición de la clínica entre los 6 y 36 meses.
- Deposiciones durante las horas en las que el niño está despierto.
- No hay fallo de medro si la ingesta calórica es adecuada.

Al igual que en los anteriores TFD el diagnóstico debe basarse en una completa historia clínica, haciendo especial hincapié en el despistaje de procesos infecciosos, ingesta de medicamentos, cambios en la dieta y síntomas acompañantes.

Es importante vigilar la dieta con especial atención en su contenido en fibras vegetales, grasas, y zumos de frutas. Debe recomendarse una dieta variada, normal para la edad del paciente y retirarse los zumos que contengan fructosa y otros hidratos de carbono no absorbibles que puedan incrementar la carga hídrica al colon.

Con frecuencia los niños son sometidos a restricciones dietéticas amplias y dietas astringentes hipograsas que reducen la ingesta calórica, perpetúan la diarrea y acrecientan la ansiedad de los padres.

## RUMIACIÓN DEL ADOLESCENTE

Son episodios de rumiación tras las comidas que suelen durar alrededor de una hora y de forma característica, no se acompañan de pirosis, dolor retroesternal, náuseas o dolor abdominal. Aparecen en niños discapacitados como autoestímulo o bien en adolescentes con trastornos de la conducta alimentaria. En un tercio de los afectados se describen síntomas de ansiedad, depresión y trastornos obsesivos compulsivos, pudiendo identificarse en un 10% de los casos un factor precipitante del cuadro clínico<sup>(15,16)</sup>.

El mantenimiento de este comportamiento puede conducir a la aparición de complicaciones tales como la pérdida de peso, la malnutrición, halitosis, alteraciones hidroelectrolíticas y erosiones en la dentición

### Criterios diagnósticos

Durante dos meses debe existir al menos 1 vez a la semana:

- Regurgitaciones repetidas, no dolorosas, después de las comidas, cuyo contenido se vuelve a tragar o se expulsa. No aparecen durante el sueño y no responden al tratamiento habitual para el reflujo gastroesofágico.
- Ausencia de náuseas.
- Ausencia de procesos neoplásicos, metabólicos, anatómicos o inflamatorios que expliquen los síntomas.

El diagnóstico diferencial incluye descartar anomalías anatómicas, trastornos motores (gastroparesia, acalasia), anorexia nerviosa, bulimia y reflujo gastroesofágico.

Con frecuencia existe un retraso importante en el diagnóstico, estimándose que entre la aparición de los síntomas y el inicio de medidas terapéuticas transcurre un tiempo medio de 2 años<sup>(15)</sup>.

La mayoría de los casos mejoran con una terapia conductual consistente en biofeedback, técnicas de relajación y otras competitivas como la respiración diafragmática cuando aparezcan las regurgitaciones (la realización de una hace imposible la realización de la otra de forma simultánea al necesitar del empleo de los mismos grupos musculares). Si se constatan alteraciones en el estado anímico serán de utilidad los antidepresivos tricíclicos y en casos extremos con afectación del estado nutricional, puede ser necesaria la alimentación mediante sondas transpilóricas o yeyunales<sup>(17,18)</sup>.

## AEROFAGIA

TFD caracterizado por la deglución repetida de aire debido a aperturas paroxísticas involuntarias del esfínter esofágico superior. Aparece en niños con problemas neurológicos (hasta en un 8,8% de los niños con retraso mental ingresados en centros de acogida lo padecen), con stress psicológico en los que la deglución de aire es causada por la ansiedad o puede acompañar a las crisis de asma<sup>(19-21)</sup>.

### Criterios diagnósticos

Durante 2 meses debe tener al menos 1 vez a la semana dos de los siguientes síntomas:

- Deglución de aire.
- Distensión abdominal debido al aire intraluminal.
- Eructos repetidos y/o aumento de la flatulencia.

A menudo la deglución de aire pasa desapercibida a los padres conduciendo a un retraso en el diagnóstico de más de 1 año en hasta el 38% de los casos.<sup>(22)</sup>

La distensión abdominal puede llegar a ser muy llamativa, llegando a confundirse con frecuencia con trastornos de motilidad tales como la pseudoobstrucción intestinal crónica y síndromes de malabsorción. Resulta característica su desaparición durante la noche (por la absorción del gas a nivel gastrointestinal y su expulsión en forma de eructos o flatulencia), amaneciendo el niño con un abdomen totalmente normal.

El tratamiento se basa en consejos dietéticos (comer despacio, evitar chicles y bebidas con gas) junto con estrategias de psicoterapia encaminadas a aliviar la ansiedad<sup>(19)</sup>.

## SÍNDROME DE VÓMITOS CÍCLICOS

Es un TFD caracterizado por episodios recurrentes y estereotipados de náuseas y vómitos que duran horas o días, separados por intervalos libres de síntomas que duran semanas o meses. Descrito inicialmente en escolares, puede afectar a niños de cualquier edad, incluso menores de 12 meses, aunque la media de edad a la que aparece oscila entre los 5,2 a los 6,9 años<sup>(6,7,23-25)</sup>.

En la actualidad se tiende a considerar la existencia de una “diátesis migrañosa” formada por el síndrome de los vómitos cíclicos (SVC), la cefalea migrañosa y la migraña abdominal. Todos ellos trastornos de naturaleza periódica con estados de normalidad entre las crisis y en los que la distinción semántica se basaría en el síntoma predominante.

No existen estudios a largo plazo sobre la evolución aunque parece que en la mayoría de los casos tienden a remitir los episodios, apareciendo en un porcentaje no precisado de niños migrañas<sup>(26,27)</sup>.

Desde el punto de vista etiopatogénico se piensa que es un trastorno del llamado “eje cerebro-intestino” que aparece en individuos genéticamente predisuestos, caracterizado por la puesta en marcha de una secreción desproporcionada de corticotropina, cortisol, vasopresina y serotonina, responsables del aumento de secreción gástrica e intestinal, enlentecimiento del vaciamiento gástrico y de la activación del reflejo emético<sup>(28-31)</sup>.

Se desconoce qué es lo que en última instancia, pone en marcha esta respuesta exagerada aunque podría ser el resultado de la despolarización simultánea de las membranas de un grupo de células, bien por alteraciones en los canales iónicos responsables del mantenimiento de la diferencia de potencial a ambos lados de la membrana, bien por déficits enzimáticos del metabolismo de los ácidos grasos, bien por mutaciones en el ADN mitocondrial<sup>(23,28)</sup>.

### Criterios diagnósticos

- Dos o más episodios de vómitos incoercibles y/o náuseas intensas que duran horas o días
- Vuelta al estado normal de salud tras cesar el episodio durante semanas o meses

El diagnóstico de SVC requiere la exclusión de otros procesos que justifiquen el cuadro (Tabla III). No se ha demostrado la rentabilidad de cada prueba complementaria en términos de coste-beneficio por lo que queda a criterio del clínico la decisión de realizar una u otra<sup>(32)</sup>.

El cuadro clínico consta de 4 fases fácilmente reconocibles:

- Fase prodrómica: los síntomas consisten en letargia, anorexia, palidez. El paciente siente que se inicia el episodio de vómitos pero es todavía capaz de tomar medicamentos vía oral. No suele presentar un aura visual similar a la que aparece en las migrañas.
- Fase de vómitos: resulta incapacitante para el paciente y puede conducir al desarrollo de complicaciones tales como hematemesi, deshidratación, síndrome de secreción inadecuada de ADH. Con frecuencia existen signos y síntomas de stress tales como hipertensión arterial, taquicardia, sudoración profusa, febrícula, neutrofilia. Junto a ellos, existen una serie de síntomas comunes a

**TABLA III. Diagnóstico diferencial en el síndrome de vómitos cíclicos.**

#### Trastornos gastrointestinales:

Enfermedad péptica, hepatitis, pancreatitis, trastornos de motilidad, infecciones, enfermedad inflamatoria intestinal, obstrucción intestinal, invaginación intestinal intermitente, alteraciones de la vía biliar, malrotación intestinal.

#### Trastornos neurológicos:

Hidrocefalia, epilepsia, hematoma subdural, tumores y malformaciones del sistema nervioso central, disautonomía familiar, síndromes vertiginosos.

#### Trastornos genitourinarios:

Uropatía obstructiva, anomalías ováricas.

#### Trastornos endocrinológicos:

Diabetes mellitus, insuficiencia suprarrenal, feocromocitoma.

#### Alteraciones metabólicas:

Acidemias orgánicas, trastornos del ciclo de la urea, porfirias.



la migraña que pueden aparecer, tales como anorexia, letargia, sonofobia, fotofobia, cefalea, palidez. De forma típica los ataques comienzan a la misma hora del día, siendo lo más usual la noche o la mañana. El episodio termina tan bruscamente como comenzó y tiende a durar lo mismo en cada paciente. El 60-80% logra identificar alguna circunstancias precursoras del ataque (infecciones, emociones, alimentos, viajes, menstruación ...).

Una vez instaurada esta fase, la única manera de interrumpirla es induciendo el sueño por lo que se recomienda administrar benzodiacepinas (loracepam) junto con un antiserotoninérgico como el ondansetrón y las medidas de soporte encaminadas a evitar las complicaciones.

- Fase de recuperación: comienza en el momento en que cesan las náuseas y termina cuando el paciente recupera su estado normal de salud.
- Fase interepisódica: en la que el paciente se encuentra asintomático. En aquellos casos en los episodios sean muy frecuentes e intensos se recomienda realizar un tratamiento profiláctico intercrisis, siendo los fármacos más empleados el propranolol, la ciproheptadina y los antidepressivos tricíclicos<sup>(33,34)</sup>.

## TFD EN RELACIÓN CON EL DOLOR ABDOMINAL

Forman, junto con el estreñimiento, el grupo más cuestionado y que más modificaciones ha sufrido en la revisión de Roma III. Pasan a ser menos restrictivos en cuanto al tiempo de evolución, en un intento de favorecer el diagnóstico precoz y son más fáciles de entender y aplicar en la práctica clínica y de investigación.

Incluye un grupo de trastornos muy heterogéneo en el que destacan algunas características comunes:

- Ausencia por lo general de una serie de signos de alarma (Tabla IV). La presencia de alguno de estos debe hacer dudar al clínico del diagnóstico de TFD.
- Aunque incluyen un criterio de exclusión, existe un grupo de niños con TFD en relación con el dolor abdominal que pueden tener alteraciones inflamatorias crónicas leves en las biopsias. Esto no debe impedir el diagnóstico ya que existe evidencia de que el TFD puede seguir a un evento inflamatorio agudo, fundamentalmente post-infeccioso<sup>(35)</sup>. Además, en algunos pacientes pueden coexistir TFD y enfermedad orgánica (por ejemplo enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome de intestino irritable). El criterio de ausencia de enfermedad solo puede establecerse si la enfermedad que podría ser la causa de los síntomas está ausente o inactiva.
- Alta respuesta al placebo oscilando entre el 30 y el 89%, que dificulta la valoración de la eficacia de los tratamientos empleados.
- Son modelos de enfermedad biopsicosocial por lo que es necesario establecer una buena relación tanto con el paciente como con sus padres. La investigación del entorno, antecedentes de abusos, trastornos emocionales son de especial importancia en el diagnóstico y control de los mismos por lo que con frecuencia se recomienda la colaboración con un psicólogo<sup>(39)</sup>.

**TABLA IV. Signos de alarma en TFD relacionados con el dolor abdominal.**

- Dolor persistente en los cuadrantes superior y/o inferior derechos
- Dolor que despierta al niño
- Dolor irradiado (a espalda o a miembros)
- Disfagia
- Vómitos persistentes
- Pérdida de sangre gastrointestinal.
- Pérdida de peso involuntaria
- Anorexia
- Disminución de la velocidad de crecimiento
- Retraso puberal
- Fiebre de origen desconocido
- Diarrea nocturna
- Artritis
- Enfermedad perianal
- Historia familiar de enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, enfermedad péptica

### I. Dispepsia funcional

Viene definida como el conjunto de síntomas cuyo origen se supone que radica en la región gastroduodenal tales como la pesadez postprandial, la saciedad precoz y el dolor o ardor epigástrico.

No se considera útil la distinción que se establecía en los anteriores criterios de Roma II entre dispepsia tipo dismotilidad y tipo ulceroso ya que con frecuencia el paciente tiene más dos síntomas y resulta imposible encuadrar los casos en una de las categorías<sup>(40,41)</sup>.

#### Crterios diagnósticos

Durante dos meses debe tener al menos 1 vez a la semana los siguientes síntomas:

- Dolor o disconfort centrado en el hemiabdomen superior
- No se alivia con la defecación ni se asocia a un cambio en la frecuencia o aspecto de las deposiciones
- No hay evidencias de procesos neoplásicos, metabólicos, anatómicos o inflamatorios que expliquen los síntomas.

La probabilidad de encontrar en la endoscopia anomalías en la mucosa responsables de los síntomas es mucho más baja que en el adulto por lo que no es necesario realizarla por sistema para hacer el diagnóstico. Está indicada ante la presencia de signos de alarma (Tabla IV), la persistencia de la clínica a pesar del uso de inhibidores de la secreción ácida o recurrencia al disminuir la dosis y para confirmar el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*<sup>(41-43)</sup>.

Fisiopatología: alteraciones en la acomodación y vaciamiento gástrico y una hipersensibilidad gastroduodenal se han implicado como las alteraciones principales. En base a ello se usan de forma genérica los procinéticos y los inhibidores de la secreción ácida aunque su eficacia no ha sido validada por ensayos clínicos. Tampoco se ha estudiado la utilidad de las medidas die-

téticas pero parece razonable indicar que el paciente efectúe comidas más frecuentes, menos abundantes y exentas de aquellos alimentos que agraven los síntomas<sup>(44-48)</sup>.

## II. Síndrome de intestino irritable

Se trata de un grupo de TFD en los que el dolor o las molestias abdominales se asocian con alteraciones en el hábito intestinal y/o dificultades en la defecación, sin enfermedad orgánica que lo justifique. Los criterios diagnósticos son similares a los del adulto, poniendo especial énfasis en la exclusión de alteraciones estructurales o bioquímicas.

### Crterios diagnósticos

Durante dos meses, al menos 1 vez a la semana debe cumplir los siguientes criterios:

- Dolor o disconfort abdominal asociado al menos el 25% del tiempo a dos o más de los siguientes síntomas:
- Mejoría con la defecación
- Aparición asociada a cambios en la frecuencia de las deposiciones
- Aparición asociada con cambios en la forma y aspecto de las deposiciones
- No hay evidencia de procesos neoplásicos, anatómicos, metabólicos, ni inflamatorios que expliquen los síntomas.

Apoyan el diagnóstico la presencia de los llamados criterios secundarios: alteraciones en la frecuencia de las deposiciones (4 al día o menos de dos a la semana), cambios en su consistencia, anomalías en la defecación (esfuerzo excesivo, sensación de evacuación incompleta, urgencia defecatoria), una sensación de plenitud o distensión abdominal.

La exclusión de organicidad requiere la ausencia de signos y síntomas de alarma tanto en la historia clínica como en la exploración y en las pruebas complementarias, dejando a criterio del pediatra la realización de un estudio más o menos amplio en función de las particularidades de cada caso.

Un mal funcionamiento en el eje cerebro-intestino caracterizado por una hipersensibilidad visceral aparece como principal alteración responsable del cuadro clínico. La predisposición genética, el stress y determinadas infecciones se consideran factores implicados en ese mal funcionamiento<sup>(49-52)</sup>.

El denominado síndrome de intestino irritable post-infeccioso ocurre en el 3-30% de los individuos con gastroenteritis, siendo factores de riesgo para su desarrollo el género femenino, la severidad de la enfermedad original, la toxicidad bacteriana y factores psicológicos adversos (ansiedad, neurosis, depresión). Muestra una relación entre inflamación y síndrome del intestino irritable, avalada también por el hecho de que un tercio de los pacientes con colitis ulcerosa y un 42% de los que tienen una enfermedad de Crohn en remisión presentan un síndrome de intestino irritable<sup>(53-56)</sup>.

La utilización de fibra, laxantes, antidepresivos y relajantes de la musculatura lisa debe ser evaluada de forma individual en cada paciente. Son medidas ampliamente conocidas en el adulto pero de las que existen pocos datos en niños. El empleo de probióticos tampoco ha aportado mejoras significativas<sup>(49,57,58)</sup>.

## III. Migraña abdominal

Como ya hemos comentado anteriormente, se ha sugerido que la migraña abdominal, los vómitos cíclicos y la migraña suponen un continuo de un mismo trastorno que a menudo afectan de manera progresiva a un mismo individuo. Comparten no solo una base fisiopatológica común sino también unas características clínicas y un enfoque terapéutico similares. (28,29,59)

### Crterios diagnósticos

- Durante el último año debe de presentar dos episodios o más de dolor abdominal paroxístico, intenso, agudo, periumbilical que dura más de una hora y llega a interferir en la actividad diaria del niño.
- El dolor se asocia a dos o más de los siguientes síntomas:
  - . Anorexia.
  - . Náuseas.
  - . Vómitos.
  - . Cefalea.
  - . Fotofobia.
  - . Palidez.
- Entre los episodios retorna a su estado de salud habitual durante semanas o meses.
- Ausencia de procesos neoplásicos, metabólicos, anatómicos, o inflamatorios que expliquen los síntomas.

Criterios adicionales que apoyan el diagnóstico son una historia familiar y personal de migrañas así como una respuesta favorable a los fármacos empleados como profilaxis para las mismas.

## IV. Dolor abdominal funcional

Los estudios epidemiológicos basados en los criterios de Roma II mostraban una prevalencia sorprendentemente baja de este trastorno y un importante grupo de pacientes que no podían ser incluidos en ninguno de los TFD relacionados con el dolor abdominal<sup>(5,60)</sup>. Los actuales criterios son mucho más amplios aunque engloban a una serie de pacientes muy heterogéneos.

### Crterios diagnósticos:

Durante los últimos dos meses debe presentar al menos 1 vez a la semana los siguientes criterios:

- Dolor abdominal continuo o episódico.

- Insuficientes criterios para diagnosticarlo de otro TFD relacionado con el dolor abdominal.
  - Ausencia de procesos neoplásicos, metabólicos, anatómicos o inflamatorios que expliquen los síntomas.
- Se habla de síndrome de dolor abdominal funcional cuando se acompaña además de uno o dos de los siguientes criterios durante al menos el 25% del tiempo:
- Pérdida de alguna actividad diaria.
  - Síntomas adicionales somáticos, tales como cefalea, dificultad para dormir o dolor en miembros.

## TRASTORNOS DE LA DEFECACIÓN

### I. Disquecia del lactante

Aparece generalmente en lactantes de 1 mes de edad, en forma de episodios de gran esfuerzo y llanto que duran unos 10-20 minutos y cesan con el paso de las heces que suelen ser líquidas o blandas. Se debe a un fallo en la coordinación entre el aumento en la presión intraabdominal y la relajación de la musculatura del suelo pélvico y su evolución natural es hacia la resolución de forma espontánea, una vez que el niño aprende a realizar correctamente ambas actividades.

#### *Criterios diagnósticos*

- Lactantes menores de 6 meses.
- Episodios de esfuerzo y llanto al menos 10 minutos de duración antes de las deposiciones.
- Ausencia de otros problemas de salud.

El diagnóstico diferencial debe realizarse especialmente con las alergias alimentarias, las anomalías anorrectales y los procesos infecciosos.

Se recomienda evitar las estimulaciones rectales que producen sensaciones artificiales y pueden ser nocivas o condicionar al niño a esperar la estimulación antes de defecar. No son necesarios los laxantes<sup>(61)</sup>.

### II. Estreñimiento funcional

Representa el 3-5% de las consultas en atención primaria y hasta el 25% de las consultas de Gastroenterología Pediátrica.

Su aparición en diferentes edades posiblemente se deba a diversas etiologías. Aproximadamente la mitad de los niños que presentan este trastorno comienzan con síntomas durante su primer año de vida, considerándose el paso de lactancia materna a lactancia artificial como el principal factor implicado en su desarrollo. También la edad preescolar en la que se desarrollan los hábitos de educación y control de esfínteres constituye un periodo crítico<sup>(62,63)</sup>.

#### *Criterios diagnósticos para el estreñimiento en niños ≤ 4 años*

Durante 1 mes debe cumplir al menos dos de los siguientes criterios:

- ≤ 2 deposiciones a la semana.
- Al menos 1 episodio de incontinencia a la semana tras la adquisición del control de esfínteres.
- Historia de retención fecal excesiva.
- Historia de movimientos intestinales dolorosos o intensos.
- Presencia de fecalomas en el recto.
- Historia de heces de gran tamaño que pueden obstruir el WC.

En niños mayores, el estreñimiento es el resultado con frecuencia de intentos repetidos de retención de las heces, por lo que cuanto antes se realice el diagnóstico y se inicie tratamiento, mejor es el pronóstico. Niños que han estado estreñidos durante años pueden haber tenido comportamientos retentivos durante mucho tiempo y cuando son evaluados, el recto está dilatado y acomodado hasta tal punto que no es necesario ningún comportamiento retentivo para retrasar el paso de las heces.<sup>(63-65)</sup>

#### *Criterios diagnósticos para el estreñimiento funcional en niños > 4 años*

En los últimos dos meses, al menos 1 vez a la semana debe de cumplir dos o más de los siguientes criterios:

- ≤ 2 deposiciones a la semana.
- Al menos 1 episodio de incontinencia fecal a la semana.
- Historias de posturas retentivas o excesiva retención fecal voluntaria.
- Historia de movimientos intestinales dolorosos o intensos.
- Presencia de fecalomas en el recto.
- Historia de heces de gran tamaño que pueden obstruir el WC.

La incontinencia fecal retentiva es una de las formas más comunes de presentación del estreñimiento funcional y se encuentra en el 84% de los casos. Puede emplearse como un marcador objetivo de severidad y monitorización de la eficacia del tratamiento<sup>(66,67)</sup>.

Además de informar y calmar la ansiedad familiar, cambios en la dieta, hábitos de vida y el empleo de laxantes, son muy útiles las recompensas cuando se consigue la defecación<sup>(68,69)</sup>.

### III. Incontinencia fecal no retentiva

Trastorno de conducta que aparece en niños sin un hábito intestinal estreñido que tienen significativamente más problemas de comportamiento asociados.

### Crterios diagnsticos:

Durante al menos los dos ltimos meses debe cumplir los siguientes criterios:

- Defecacin en lugares socialmente no apropiados al menos 1 vez al mes.
- Ausencia de retencin fecal.
- Ausencia de procesos neoplasicos, metablicos, anatmicos, o inflamatorios que pueden ocasionar los sntomas.

Siempre es diurna y su tratamiento requiere apoyo psicolgico del paciente y la familia encaminado a conseguir conductas apropiadas<sup>(70)</sup>.

### BIBLIOGRAFIA

1. Miele E, Simeone D, Marino A, Greco L, Auricchio R, Novek SJ, Staiano A. Functional gastrointestinal disorders in children: an italian prospective survey. *Pediatrics* 2004;114: 73-78.
2. Uc A, Hyman PE, Walker LS. Functional gastrointestinal disorders in African American children in primary care. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42: 270-274.
3. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ, Staiano A. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999; 45(suppl II): II60-II68.
4. Voskuijl WP, Heijmans HS, Taminau JA, Benninga MA. Use of Rome II criteria in childhood defecation disorders applicability in clinical and research practice. *J Pediatr* 2004;145(2): 213-7.
5. Caplan A, Walker L, Rasqui A. Validation of the Pediatric Rome Criteria for functional gastrointestinal disorders using the questionnaire on pediatric gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41: 305-316.
6. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminau J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006;130: 1519-1526.
7. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, Walker LS. Childhood gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006;130: 1527-1537.
8. Vilar PJ. Regurgitacin y enfermedad por reflujo gastroesofgico. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 151-155.
9. Rudolph CD, Mazar LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Boyle JT, Collett RB et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Pediatric gastroesophageal reflux: a clinical practice guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32 (suppl 2): S1-S31.
10. Fleisher DR. Functional vomiting disorders in infancy: innocent vomiting nervous vomiting and infant rumination syndrome. *J Pediatr* 1994;125 (6 Pt2): S84-S94.
11. Whitehead WE, Drescher VM, Morrill-Corbin E, Cataldo MF. Rumination syndrome in children treated by increased holding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4(4): 550-6
12. Garcia Novo MD, Garcia Burriel JI, Pereda Pérez A. Trastornos intestinales funcionales (equivalentes del colon irritable). *An Esp Pediatr* 2002; 57(3): 253-63.
13. Savino F. Focus on infantile colic. *Acta Paediatr* 2007;96(9): 1259-64.
14. Gupta SK. Update on infantile colic and management options. *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8(11): 921-6.
15. Chial HJ, Camilleri M, Williams DE, Litzinger K, Perrault J. Rumination syndrome in children and adolescents: diagnosis, treatment and prognosis. *Pediatrics* 2003 ;111 (1): 158-162.
16. Rumination syndrome in adolescents. Khan S, Hyman PE, Cocjin J, Di Lorenzo C. *J Pediatr* 2000;136: 528-31.
17. Wagaman JR, Williams DE, Camilleri M. Behavioral intervention for the treatment of rumination. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27(5): 596-598.
18. Chitkara D, Van Tilburg M, Whitehead WE, Talley NJ. Teaching diaphragmatic breathing for rumination syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 2449-2452.
19. Hwang JB, Choi WJ, Kim JS, Lee SY, Jung CH, Lee YH, Kam S. Clinical features of pathologic childhood aerophagia: early recognition and essential diagnostic criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 612-616.
20. Appleby BS, Rosenberg PB. Aerophagia as the initial presenting symptom of a depressed patient. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006; 8(4): 245-246.
21. Frye RE, Hait EJ. Air swallowing caused recurrent ileus in Tourette's syndrome. *Pediatrics* 2006; 117(6): e1249-e1252.
22. Loening-Baucke V. Aerophagia as cause of gaseous abdominal distention in a toddler. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 204-207.
23. Parez N, Fleisher DR, Abell T. Cyclic vomiting syndrome: what a gastroenterologist needs to know. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2832-2840.
24. Prakash C, Staiano A, Rothbaum RJ, Clouse RE. Similarities in cyclic vomiting syndrome across age groups. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 684-688.
25. Barrio A. Sndrome de vmitos clicos. *An Esp Pediatr* 2002; 56(2): 156-159.
26. Dignan F, Symon DNK, Abu-Arafah I, Russell G. The prognosis of cyclical vomiting syndrome *Arch Dis Child* 2001; 84: 55-57.
27. Stickler GB. Relationship between cyclic vomiting syndrome and migraine. *Clin Pediatr* 2005;44:505-508.
28. Li BUK, Misiewicz L. Cyclic vomiting syndrome: a brain-gut disorder. *Gastroenterol Clin N Am* 2003; 32: 997-1019.
29. Chelimsky TC, Chelimsky GG. Autonomic abnormalities in cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 326-330.
30. Haan J, Kors EE, Ferrari. Familial cyclic vomiting syndrome. *Cephalalgia* 2002; 22: 552-554
31. Li BUK, Balint JP. Cyclic vomiting syndrome: evolution in our understanding of a brain-gut disorder. *Adv Pediatr* 2000; 47: 117-160
32. Olson A, Li BUK. The diagnostic evaluation of children with cyclic vomiting: a cost-effectiveness assessment. *J Pediatr* 2002; 141: 724-8.



33. Andersen JM, Kathryn SS, Lockhart JR, Weinberg WA. Effective prophylactic therapy for cyclic vomiting syndrome in children using amitriptyline or cyproheptadine. *Pediatrics* 1997; 100(6): 977-981.
34. Sudel B, Li BUK. Treatment options for cyclic vomiting syndrome. *Curr Treat Opin Gastroenterol* 2005; 8:387-395.
35. Zeiter DK, Hyams JS. Recurrent abdominal pain in children. *Pediatr Clin North Am* 2002;49: 5-71
36. Afven G. One hundred cases of recurrent abdominal pain in children: diagnostic procedures and criteria for a psychosomatic diagnosis. *Acta Paediatr* 2003;92: 43-49.
37. Youssef NN, Rosh JR, Loughran M, Schuckalo SG, Cotter AN, Verga BG, Mones RL. Treatment of functional abdominal pain in childhood with cognitive behavioral strategies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39: 192-196.
38. Campo JV, Bridge J, Ehmann M, Altman S, Lucas A, Birmaher B, Di Lorenzo C, Iyengar S, Brent DA. Recurrent abdominal pain, anxiety and depression in primary care. *Pediatrics* 2004; 113: 817-824.
39. Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, Squires RH jr, Walker LS, Kanda PT. Chronic abdominal pain in children: a technical report of the American Academy of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40: 249-261.
40. Stanghellini V, Tosetti C, Paternicó A, De Giorgio R, Barbara G, Salvioli B, Corinaldesi R. Predominant symptoms identify different subgroups in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2080-2085.
41. Hyams JS, Davis P, Sylvester FA, Zeiter DK, Justinich CJ, Lerer T. Dyspepsia in children and adolescents: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30: 413-418.
42. Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassall E, Macarthur C, Snyder J, Sherman PM. Helicobacter infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31: 490-497.
43. De Giacomo C, Valdambri V, Lizzoli F, Gissi A, Palestra M, Tinelli C, Zagari M, Bazzoli F. A population-based survey on gastrointestinal tract symptoms and Helicobacter pylori infection in children and adolescents. *Helicobacter* 2002;7: 356-363.
44. Chitkara DK, Delgado-Aros S, Bredenoord AJ, Cremonini F, El-Youssef M, Freese D, Camilleri M. Functional dyspepsia, upper gastrointestinal symptoms and transit in children. *J Pediatr* 2003;143: 609-13.
45. Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2004;127: 1239-55.
46. Chitkara DK, Camilleri M, Zinsmeister AR, Burton A, El-Youssef M, Freese D, Walker L, Stephens D. Gastric sensory and motor dysfunction in adolescents with functional dyspepsia. *J Pediatr* 2005;146: 500-5.
47. Friesen CA, Lin Z, Hyman PE, Andre L, Welchert E, Schurman JV, Cocjin JT, Burchell N, Pulliam S, Moore A, Lavenborg T, McCallum RW. Electrogastrography in pediatric functional dyspepsia: relationship to gastric emptying and symptom severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42: 265-9.
48. Camilleri M. Functional dyspepsia: mechanisms of symptom generation and appropriate management of patients. *Gastroenterol Clin N Am*. 2007; 36(3): 649-664.
49. Milla PJ. Irritable bowel syndrome in childhood. *Gastroenterology* 2001;120: 287-290.
50. Von Ginkel R, Voskuil WP, Benninga MA, Taminiou JJM, Boeckxstaens GE. Alterations in rectal sensitivity and motility in childhood irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001;120: 31-38.
51. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Creman C, Cottrell GS, Santini D et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126: 693-702.
52. Increased somatic complaints and health-care utilization in children: effects of parent IBS status and parent response to gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2442-2451.
53. Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, Wilson I. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122:1778-1783.
54. Tornblom H, Lindberg G, Nyberg B, Veress B. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123: 1972-1979
55. Spiller RC. Neuropathology of IBS?. *Gastroenterology* 2002;123: 2144-2147.
56. Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A, Vinyet J, Ibañez A, Coderch J, Perona M. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow up cohort study. *Gastroenterology* 2005;129: 98-104.
57. Nobaek S, Johansson ML, Göran M, Ahmé S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1231-1238.
58. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, Lempke MB, Burton DD, Thomforde GM, Zinsmeister AR. A randomized controlled trial of a probiotic VSL#3 on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17: 895-904.
59. Dignan F, Abu-Arafeh I, Russell G. The prognosis of childhood abdominal migraine. *Arch Dis Child* 2001; 84:415-418.
60. Walker LS, Lipani TA, Greene JW, Caines K, Stutts J, Polk DB, Caplan A, Rasquin-Weber A. Recurrent abdominal pain: symptom subtypes based on the Rome II criteria for pediatric functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38: 187-191.
61. Di Lorenzo C. Pediatric anorectal disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:269-287.
62. Fishman L, Rappaport L, Cousineau D, Nurko S. Early constipation and toilet training in children with encopresis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34: 385-388.
63. Van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101(10):2401-9.
64. Van der Wal MF, Benninga MA, Hirsing RA. The prevalence of encopresis in a multicultural population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40: 345-348.
65. Van Ginkel R, Reitsma JB, Buller HA, Van Wijk MP, Taminiou JA, Benninga MA. Childhood constipation: longitudinal follow-up beyond puberty. *Gastroenterology* 2003;125:357-363.

66. Baker SS, Liptak GS, Colletti RB, Croffie JM, Di Lorenzo C, Ector W, Nurko S. Constipation in infants and children: evaluation and treatment. A medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29: 612-626.
67. Baker SS, Liptak GS, Colletti RB, Croffie JM, Di Lorenzo C, Ector W, Nurko S. Evaluation and treatment of constipation in children: summary of updated recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43: 405-7
68. Ahmad T, Steffen R, Banez G, Mahajan L, Feinberg L, Worley S. Defecation anxiety in children with functional constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37: 328.
69. Benninga MA, Voskuijl WP, Akkerhuis GW, Taminiu JA, Buller HA. Colonic transit times and behaviour profiles in children with defecation disorders. *Arch Dis Child* 2004;89:13-16.
70. Voskuijl WP, Reitsma JB, Van Ginkel R, Buller HA, Taminiu JA, Benninga MA. Functional non-retentive faecal soiling in children: 12 years of longitudinal follow-up. *Gastroenterology* 2005; 128:A-462.

