Motilidad, flujo intestinal y patrón de ácidos biliares en niños con síndrome diarreico*

Jesús L. Cupello**, Jorge T. Rodríguez**, Felipe N. Flores**, Tzu Lee Huan**, Humberto Soriano *** y Buford L. Nichols**.

Algunos de los mecanismos patogénicos que se han postulado para explicar ciertos tipos de Síndrome Darreico Crónico (SDC) pueden verse en la figura 1. Cualquier noxa primaria como las señaladas: infecciones bacterianas o virales¹, cirugía abdominal con manipulación de asas intestinales¹, drogas como derivados atropínicos o colestiramina²⁻³ y otras como hipercontaminación ambiental o hipokalemia¹, pueden provocar uno o más de los siguientes fenómenos: hipomotilidad, sobrecrecimiento bacteriano y un patrón anormal de ácidos biliares. Cualquiera de estos fenómenos puede desencadenar o potenciar el otro, dando lugar a malabsorción con o sin daño del epitelio intestinal, resultando finalmente en un síndrome diarreico crónico.

En estudios de perfusión intestinal en niños con síndrome diarreico, Torres Pinedo demostró la existencia de un retardo en el tiempo

de tránsito de intestino delgado⁴. No hemos encontrado otras referencias en la literatura en las que se haya medido el tiempo de tránsito de intestino delgado en niños con síndrome diarreico agudo. Los estudios de tránsito intestinal total (boca-ano)⁶ en niños con síndrome diarreico agudo, el tránsito intestinal fue encontrado muy variable, pudiendo estar normal, acelerado o retardado. Este mismo hallazgo ha sido reportado por Viteri y col., en niños desnutridos con o sin diarrea⁶. Por fenómenos aún no del todo bien conocidos, el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado superior, puede interferir con la digestión y absorción de nutrientes o ser causa de hipersecreción de agua y de electrolitos⁷⁻⁸⁻⁹, desencadenando diarrea y esteatorrea. Uno de los mecanismos por los cuales el sobrecrecimiento bacteriano puede afectar la función intestinal, es a través de la deconjugación precoz y del metabolismo anormal de ácidos biliares provocado por la flora bacteriana inhabitual en el intestino delgado superior. Esto conduce al aumento de ácidos biliares libres en el lumen intestinal y a la producción de ácidos biliares secundarios.

La deconjugación de ácidos biliares por bacterias, aumenta la proporción de ácidos biliares secundarios⁷⁻⁹. Algunos de ellos como el de-

*Trabajo parcialmente financiado a través del fondo de ayuda para adiestramiento Instituto Nacional de Salud AMO5721-02 E.U.A. y Universidad del Zulia, Maracaibo Venezuela.

**Sección de Nutrición y Gastroenterología, Departamento de Pediatría, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, y Unidad de Estudios Clínicos, Hospital Roosevelt, Guatemala, Guatemala.

***Departamento de Pediatría, Hospital Roberto del Río.

Figura 1

oxicólico y el litocólico ha sido demostrado que tienen efectos tóxicos sobre la mucosa y su función⁶⁻⁷⁻¹⁰, y también han sido hallados inhibidores de la absorción de agua y sales⁷.

El presente estudio se realizó con el propósito de investigar los mecanismos patogénicos anteriormente mencionados en el síndrome diarreico agudo del niño, mediante la medición del tiempo de tránsito en 1 metro de intestino, el patrón de ácidos biliares en el contenido duodenal y el flujo de agua a nivel del íleon.

Material y Métodos

Catorce niños guatemaltecos fueron estudiados durante el periodo diciembre 74 - febrero 75 en la Unidad de Estudios Clínicos del Hospital Roosevelt, de Guatemala. Sus edades estuvieron comprendidas entre 6 meses y 6 años, 9 del sexo masculino y 5 del sexo femenino. Todos presentaron diarrea como síntoma principal, sólo 2 presentaron diarrea con moco y sangre. El antecedente de vómitos se encontró en 12 de

ellos y 9 presentaron fiebre a su ingreso (tabla 1). Estos pacientes fueron seleccionados de la sala de observación donde recibían líquidos endovenosos para corregir su grado de deshidratación. Se consiguió permiso escrito de los padres para proceder a practicar intubación duodenal con una sonda de doble lumen. El protocolo de estudios fue aprobado por el comité de investigaciones humanas del hospital.

De los 14 niños, 9 de ellos resultaron con coprocultivo negativo para gérmenes enteropatógenos, 4 de ellos con crecimiento de *Escherichia Coli* serotipo positivo (ECP) y 1 con crecimiento de *Shigella*. Con el objeto de establecer comparación de los parámetros estudiados se utilizaron los datos de 7 niños con síndrome diarreico crónico no específico y 4 niños sin patología digestiva previamente estudiados por nuestra sección en el mismo hospital. Todos los pacientes se intubaron utilizando una sonda de silástico de doble lumen de 2 mm de diámetro externo y 1,5 mm de diámetro interno. Los orificios proximales se colocaron en el duodeno y los distales 100 cm más abajo (figura 2). Después de coleccionar muestras duodenales para medir ácidos biliares, se administró por vía intragástrica una solución (25 ml) de Poli-etilen-glicol al 4% como marcador no absorbible. Durante 4 y media horas se coleccionaron muestras procedentes de ambos sitios. La aparición del Poli-etilen-glicol (PEG) en el duodeno y 100 cm más abajo permitió calcular el tiempo de tránsito. El flujo ileal fue calculado de acuerdo al método de Hamilton¹¹.

$$\frac{\text{Flujo ileal}}{\text{ml/mm}} = \frac{\text{PEG oral total en mgs}}{(\text{PEG} \times) \text{Íleon mg/ml} \times \text{Tiempo minutos}}$$

o sea, PEG oral total en miligramos dividido por promedio de PEG en íleon en miligramos por ml, multiplicado por tiempo en aparecer y desaparecer en minutos. La concentración de PEG fue calculada de acuerdo al método turbidimétrico de Hyden¹². Los ácidos biliares se determinaron por la técnica de cromatografía de gas líquido de acuerdo a la técnica de Kaskis y Yousefi¹³.

Resultados

En los casos de síndrome diarreico crónico inespecífico se encontró retardo en el tiempo de

Tabla 1

<i>Pacientes</i>	<i>Edad</i>	<i>Peso</i>	<i>Sexo</i>	<i>Estado nutricional</i>	<i>Promedio evacuaciones</i>	<i>Fiebre</i>	<i>Vómitos</i>
1) CC	20 meses	8.100 grs	Mas.	Desnutrido II Grado	10 al día	Si	Si
2) EG	9 meses	7.100 grs	Mas.	Desnutrido I Grado	20 al día (sangre)	Si	Si
3) EC	7 meses	5.450 grs	Mas.	Eutrófico	10 al día (sangre)	Si	Si
4) MC	13 meses	6.800 grs	Mas.	Desnutrido II Grado	8 al día	Si	No
5) MV	6 años	10.600 grs	Fem.	Desnutrida III Grado	8 al día	Si	Si
6) JC	21 meses	6.100 grs	Mas.	Desnutrido II Grado	10 al día	Si	Si
7) RG	7 meses	6.600 grs	Fem.	Eutrófica	6 al día	Si	Si
8) CG	11 meses	6.700 grs	Mas.	Desnutrido I Grado	4 al día	No	No
9) SM	14 meses	6.500 grs	Fem.	Desnutrida II Grado	6 al día	Si	Si
10) AH	16 meses	7.100 grs	Mas.	Desnutrido II Grado	8 al día	Si	No
11) BG	11 meses	6.100 grs	Fem.	Desnutrida I Grado	5 al día	Si	Si
12) MV	12 meses	6.800 grs	Fem.	Desnutrida II Grado	8 al día	No	Si
13) NR	16 meses	7.300 grs	Mas.	Desnutrido II Grado	6 al día	No	Si
14) HP	16 meses	7.200 grs	Mas.	Desnutrido II Grado	4 al día	No	Si

Figura 2

tránsito intestinal de más de 90 minutos por metro si se comparaban con 60 minutos que se encontraron en los controles sanos. En los casos de síndrome diarreico agudo, se encontraron valores diferentes de acuerdo con el tipo de patógenos encontrados (figura 3) 90 minutos de promedio en los casos de síndrome diarreico agudo inespecífico, 80 minutos de promedio en los casos de *Escherichia coli* serotipo positivo y acelerado en el caso de *Shigella* con 30 minutos por metro. En la figura 4 se puede ver la aparición y desaparición del PEG mucho más rápido en el niño con shigellosis, comparada con los niños con ECP y el grupo de niños con síndrome diarreico agudo inespecífico.

En los pacientes con diarrea crónica y en todos los pacientes con síndrome diarreico agudo el patrón de ácidos biliares fue anormal comparado con el grupo control (tabla 2). El porcentaje de ácidos biliares libres fue significativamente mayor; el $\Delta^5 3^B$ estuvo también aumentado

Figura 3

Figura 4

Tabla 2

PATRON DE ACIDOS BILIARES EN DUODENO DE NIÑOS CON SINDROME DIARREICO AGUDO

% AB	SDAI (N = 7)	ECEP (n = 4)	Shigella	Controles (n = 4)
LC	23,5 ± 4,9	17,6 ± 3,1	59,6%	10,3 ± 3,0
Δ ⁵ , 3B	4,0 ± 1,1 +	4,0 ± 0,7 δ	1,6	0
ISODOC	15,9 ± 2,4	11,3 ± 4,6	9	15,0 ± 6,8
DOC	0,5 ± 0,2 α	1,5 ± 1,1 +	0	20,7 ± 6,6
CDC	14,8 ± 2,2	19,5 ± 3,1	4,7	17,7 ± 3,2
URSODOC	1,1 ± 0,1	3,5 ± 2,7	0	6,9 ± 3,7
C	38,7 ± 5,2	40,7 ± 2,9 Δ	16,6	24,6 ± 2,6
Total AB (μg/ml)	340,0 ± 66,0	724,0 ± 254,0	64,3	457,0 ± 234,0
% Libre	25,7 ± 2,3 *	26,1 ± 8,1 +	72,3	3,2 ± 1,1
G/T	15,0 ± 7,7	5,0 ± 1,0 +	0	2,5 ± 0,3
C/CDC	3,0 ± 0,5	2,3 ± 0,4	3,57	1,4 ± 0,3

Diferencia significativa comparada con los controles:

† p < 0,05; Δ p < 0,01; δ p < 0,005; * p < 0,001.

lo mismo que los ácidos biliares conjugados con glicina. Se encontró un deoxicólico disminuido en los casos de diarrea aguda y crónica.

El flujo ileal se encontró variable de acuerdo al tipo de patógeno: 0,6 ml/min en los casos de Shigella, 1,07 ml/min en los casos de Escherichia coli, y 1,3 ml/min en los casos de síndrome diarreico agudo inespecífico (tabla 3).

Discusión

El tracto gastrointestinal es un complejo sistema ecológico en donde muchos factores interactúan entre sí para mantener la normalidad de los procesos de absorción y secreción. En algu-

nos tipos de síndrome diarreico pueden existir cambios importantes en la calidad y cantidad de microflora presente en el intestino delgado condicionando malabsorción y/o hipersecreción por mecanismos aún no del todo bien precisados⁶⁻⁷⁻⁸.

Los movimientos del intestino delgado superior probablemente juegan un papel muy importante en la acción limpiadora impidiendo el sobrecrecimiento bacteriano. Entidades clínicas que reducen la motilidad intestinal como el síndrome de asa ciega ha sido hallada con sobrecrecimiento bacteriano exagerado³. Otras entidades como el Esprue Tropical y la Desnu-

Tabla 3

TRANSITO INTESTINAL^a Y FLUJO ILEAL^b EN NIÑOS CON SINDROME DIARREICO

	TRANSITO INTESTINAL (minutos/metro ^f)	FLUJO ILEAL (ml/min)
SINDROME DIARREICO		
AGUDO INESPECIFICO	92 ± 16	1,3 ± 0,8
ESCHERICHIA COLI	83 ± 9	1,07 ± 0,3
SHIGELLA	30	0,6
SINDROME DIARREICO		
CRONICO INESPECIFICO	99 ± 23	
CONTROLES	60	0,6 - 0,9 ^d

^aTránsito Intestinal: Tiempo empleado por el marcador no absorbible (PEG) en recorrer 1 mt de intestino delgado de duodeno a íleon.

^bFlujo ileal calculado por el método de Hamilton (Ref 18).

^cValores promedio ± Desviación estándar.

^dValores en adultos (Ref. 16, 17, 18).

nutrición Proteico Calórica, también han sido halladas con sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado⁶. En nuestro grupo de niños con síndrome diarreico agudo así como también los crónicos que viven en áreas de hipercontaminación ambiental, el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado podría tener un importante papel patogénico a través de la deconjugación y formación de ácidos biliares libres en forma prematura⁸⁻⁹. Esto podría por una parte alterar la fase intraluminal de la digestión grasa y, por otra parte, provocar por sí mismo alteración morfofuncional del epitelio intestinal¹⁴⁻¹⁶.

La hipomotilidad encontrada en nuestros pacientes (con excepción del caso de Shigella) vendría a favorecer el sobrecrecimiento bacteriano que ya de por sí puede existir en nuestros pacientes por vivir en ambientes hipercontaminados. Además el 85% de nuestros pacientes estudiados con síndrome diarreico agudo fueron desnutridos, que de por sí tienen hipomotilidad⁶. En el caso de Shigella, aun cuando su acción patogénica principal es a nivel del colon invadiendo la mucosa y provocando colitis infecciosa, el hallazgo de aceleración del tiempo de tránsito en el intestino delgado puede jugar un papel patogénico importante en cuanto a malabsorción de nutrientes.

Los flujos de agua a nivel ileal se encontraron variables: 0,6 ml/min en el caso de Shigella que fue estudiada 4 días después de su ingreso cuando su acción patogénica era netamente co-

lónica. Los casos de Escherichia coli 1,07 ml/min y los casos de síndrome diarreico agudo inespecífico 1,3 ml/min, representan valores de flujo ileal aumentados si se comparan con los valores encontrados en adultos sanos por Devroede 0,6 ml/min¹⁶, Whalen 0,67 ml/min¹⁷ y Giler 0,9 ml/min¹⁸.

No hemos encontrado en la literatura ninguna referencia de flujo ileal en niños sanos o con síndrome diarreico. Estos resultados señalan que en niños con síndrome diarreico agudo donde no se aislaron patógenos y en los niños donde se aisló Escherichia coli llamada enteropatógena, hubo un estado de hipersecreción intestinal. Este hecho concuerda con la hipótesis de una acción enterotóxica sobre la mucosa del intestino postulada por otros autores⁸. El caso de Shigella estudiado revela que en el período de estado de la shigellosis la hipersecreción del intestino delgado no es un factor importante en la producción del síndrome diarreico.

Los ácidos biliares primarios cólico y quenodeoxicólico son sintetizados por el hígado y son secretados conjugados con glicina y taurina. Los ácidos biliares secundarios como el doxicólico y el litocólico son producidos en el lumen intestinal por enzimas producidas por bacterias, las deshidroxilasas al actuar sobre los ácidos biliares primarios. Los ácidos biliares libres y secundarios no toman parte en la formación de micelas, así que no intervienen en la absorción de grasa. Algunos de éstos han sido hallados in-

hibidores del transporte de glucosa y aminoácidos, así como también productores de daño del epitelio intestinal estimulando secreción de agua¹⁰.

En nuestros pacientes se encontró un aumento significativo en el porcentaje de ácidos biliares libres, lo que podría estar dado por sobrecrecimiento de la flora bacteriana a este nivel. Junto con esto el aumento de los ácidos biliares secundarios o terciarios (Δ^6 3^b) y de los conjugados con glicina apoyan la hipótesis de una mayor actividad metabólica de la flora microbiana a nivel del intestino delgado. Por último, el hallazgo de una disminución en el porcentaje de ácido deoxicólico podría estar condicionado por una menor absorción (con mayor pérdida fecal) o menor capacidad de síntesis hepática de este ácido.

Conclusiones:

1. El síndrome diarreico del niño puede presentarse con tiempo de tránsito intestinal acelerado o retardado según su etiología.
2. En el síndrome diarreico del niño, el patrón de ácidos biliares en el intestino delgado es anormal, lo que podría traducir un sobrecrecimiento bacteriano a ese nivel y desempeñar un papel patogénico en esta enfermedad.
3. El flujo de agua a nivel del íleon está aumentado en todos los casos de diarrea con excepción del paciente con *Shigella*.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la señora Jo Ann Christian por su excelente trabajo de secretaria, y al Dr. Humberto Soriano por la asistencia editorial.

SUMMARY

Fourteen children between the ages of six months and six years with acute diarrheal syndrome were investigated for Small Bowel Transit Time (SBTT). The results were compared with another study made by our section in which eleven children were studied; seven with chronic non-specific diarrhea and four controls. All subjects had a double lumen catheter positioned in the small intestine with ports located 1 meter apart. A bolus of 4% PEG was delivered into the stomach and the rate of appearance was monitored at the two collecting ports. Four normal children had a small bowel transit time of 60 min/m; one subject with shigella revealed a small bowled transit time of 30 min/m. Nine children with acute non-specific diarrhea had a

mean of 90. Seven with chronic non-specific diarrhea had a mean of 99 min/m. Four patients with serotype positive *E. coli* had a mean of 83. In each case where SBTT was delayed there was also an increase in luminal free bile acids. Ileal water flux was increased compared with that seen in normal adults except for shigella.

CONCLUSION

Diarrheal syndrome in children may present wit SBTT accelerated or delayed according to the etiology of each. Children with diarrheal syndrome showed an abnormal bile acid pattern in the duodenum wich may represent a bacterial overgrowth and introduce a pathogenic role in the disease. Ileal flux was increased in acute non-specific diarrhea and *E. coli*.

REFERENCIAS

1. Conel, A.M. Medical Clinics of North America, 58 (6):1201-15, November, 1974.
2. West, R.J. and Lloyd, J.K. Gut, 16:93-98, 1975.
3. Hofmann, A.F. and Rainer, P.J. Gastroenterology, 62(5):918-34, 1972.
4. Torres-Pinedo, R.; Rivera, C. and Rodríguez, H. Annals New York Academy of Sciences, 176:284-98, January 7, 1971.
5. Daffau, G.; Macaya, J. y Soriano, H. Pediatría (Santiago de Chile), 15:445-51, 1972.
6. Viten, F.E. and Schneider, R.E. Medical Clinics of North America, 58(6):1487-1504, November, 1974.
7. Low Beer, T.S. and Read, A.E. Gut, 2:1021-36.
8. Fagundes, N.U. Acta Gastroenterológica Lat. América, 5:91-3, 1973.
9. Rodríguez, J.T.; Ordóñez, J.V.; Huang, T.L.; Alvarado J. and Nichols, B.L. Intestinal Microflora, Bile Acid Patterns and Small Bowel Transit Time in Guatemalan Children with Chronic Non-specific Diarrhea and Healthy Controls. Ped. XIV (Buenos Aires, Argentina, 1974) (Gastroenterología).
10. Russell, R.I. Scot Medical Journal, 18:146-51, January, 1973.
11. Hamilton, W.F. (Section Editor) Circulation. Vol. I, in Handbook of Physiology, Section II Washington American Physiology Society 1962, pp. 573-80.
12. Hyden, S.A. Ann. Agr. Coll. Sweden, 22:139, 1955.
13. Youseff, I.M.; Kaskis, G. and Fisher. Can. J. Biochem., 50:402-8, 1972.
14. Campbell, C.B.; Cowen, A.E. and Harper, J. Australian N.A.J. Med., 3:339-48, 1973.
15. Gracey, M. Gut, 12:403-10, 1971.
16. Devroede G. and Phillips, S.F. Gastroenterology, Vol. 56(1):92-100, 1969.
17. Whalen G.E.; Harris, J.A.; Geenen, J.E. and Soergel, K.H. Gastroenterology, Vol. 51(6): 975-84, 1966.
18. Giller, J. and Phillips, S.F. Gastroenterology, June 1970, page 95.