

Síndrome de DIOS en dos pacientes con fibrosis quística: revisión de la literatura

Case Studies of Two Cystic Fibrosis Patients with distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) and a Literature review

Johanna Pacheco A., MD,¹ Olga Morales M., MD,² Alejandra Wilches L., MD.³

¹ Pediatra, Universidad de Antioquia. Estudiante de Maestría, Nutrición Clínica Pediátrica. INTA, Chile.

² Neumóloga pediatra, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Gastroenteróloga pediatra, San Vicente Fundación Hospital Universitario. Medellín, Colombia.

Institución donde se realizó el trabajo

Hospital Universitario de San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

Financiación

No se recibieron recursos de ninguna entidad nacional o internacional.

Fecha recibido: 01-09-14

Fecha aceptado: 21-07-15

Resumen

En los pacientes con fibrosis quística (FQ) el ileo meconial, el síndrome de obstrucción distal y la constipación conforman un grupo de manifestaciones gastrointestinales con una gravedad variable como consecuencia del incremento en la viscosidad del moco y el tiempo prolongado del tránsito intestinal.

El grupo de trabajo de fibrosis quística de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica realizó un consenso en 2010 y definió el síndrome de obstrucción intestinal distal (DIOS) como un cuadro agudo de obstrucción intestinal que puede ser completo o incompleto. El DIOS completo se define como un cuadro de vómito bilioso y/o niveles hidroaéreos en el intestino delgado observados en la radiografía de abdomen, masa fecal a nivel ileocecal, y dolor y/o distensión abdominal; el incompleto se define como el cuadro de dolor abdominal y/o distensión y masa fecal a nivel ileocecal, pero sin los otros signos de obstrucción completa. La frecuencia de presentación de esta entidad en pacientes con FQ es variable y depende de las definiciones utilizadas; se ha considerado que la prevalencia va del 7% a 8% en niños y en adultos puede ser tan alta como de 23,3 episodios por 1000 pacientes/año, con una prevalencia que varía entre el 14% y el 16%.

Dadas las dificultades que se presentan en estos pacientes para definir y establecer el diagnóstico, quisimos ilustrar este síndrome con 2 niños que consultaron a nuestra institución; además, se realizó una revisión del tema para generar sensibilización sobre el diagnóstico temprano y su manejo.

Palabras clave

Fibrosis quística, ileo meconial, síndrome de obstrucción distal (DIOS), constipación, enzimas pancreáticas.

Abstract

Patients with cystic fibrosis (CF) have greater than normal mucosal viscosity and prolonged intestinal transit times which can result in meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) and constipation of varying severity.

The cystic fibrosis working group of the European Society of Gastroenterology, Hepatology and Pediatric Nutrition produced a consensus in 2010 that defined distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) as acute intestinal obstruction which may be complete or incomplete. Fully developed DIOS is defined as bilious vomiting and/or sufficient amounts of fluid and air in the small intestine to be observed in an abdominal X-ray, a fecal mass in the ileocecal area, pain and/or bloating. Incomplete DIOS is defined as abdominal pain and/or bloating and fecal mass in the ileocecal area, but without the other signs of complete obstruction.

The incidence of this condition in cystic fibrosis patients varies. Depending on the definition used, the prevalence of DIOS has been measured between 7% and 8% in children with cystic fibrosis, but has been reported to be as high as 23.3 episodes per 1,000 patients per year for adult cystic fibrosis patients with a prevalence ranging between 14% and 16%.

Given the difficulties of establishing this diagnosis in these patients, we wanted to illustrate this syndrome with two children who were treated in our institution and to review this subject in order to generate awareness about early diagnosis and management.

Keywords

Cystic fibrosis, meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome (DIOS), constipation, pancreatic enzymes.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva de compromiso multisistémico, progresiva y mortal, que se caracteriza por la disfunción de las glándulas exocrinas (sudoríparas, bronquiales, intestinales, páncreas exocrino, entre otras) generando espesamiento de las secreciones con obstrucción de los canalículos excretores de las glándulas, lo que lleva a la alteración de su función (1, 2).

Estos pacientes se caracterizan por tener cuadros broncoobstructivos persistentes, neumonías a repetición, síndrome de malabsorción, desnutrición crónica, pancreatitis crónica, íleo meconial, poliposis a repetición, sudoración salada, infertilidad en los hombres y disminución de la fertilidad en las mujeres, entre otras condiciones (1-3).

La insuficiencia pancreática exocrina conlleva a síndrome de malabsorción, desnutrición crónica y frecuentemente grave, prolapso rectal, en el período neonatal íleo meconial, y en el paciente adolescente y adulto síndrome de obstrucción intestinal distal (DIOS) (1, 2, 4). En los pacientes con FQ el íleo meconial, el DIOS y la constipación conforman un grupo de manifestaciones gastrointestinales con gravedad variable, siendo todos ellos consecuencia del incremento en la viscosidad del moco intestinal y del tiempo prolongado de tránsito intestinal (5-8).

La definición de DIOS ha variado en el tiempo. Así, en 1945 se describió un síndrome de obstrucción intestinal distal que se presentaba luego del período neonatal, causado por un tapón de heces similar al meconio, por lo cual se llamó Equivalente de Íleo Meconial (MIE) (9); más tarde, el término DIOS se introdujo para referirse a un grupo de condiciones clínicas que producían obstrucción distal completa o parcial en los pacientes con FQ (10); finalmente, los términos DIOS y MIE se comenzaron a utilizar de manera indistinta (11), pero con frecuencia DIOS presentaba una variedad de síntomas intestinales que incluían 1 o varias masas palpables íleocecales, dolor abdominal, intususcepción, vólvulos y constipación (12, 13), siendo esta última una condición gastrointestinal común en niños con FQ y que cursaba también con dolor abdominal y distensión, pero que respondía al tratamiento conservador (14).

Por las dificultades para definir los términos en el paciente con FQ, queremos ilustrar este síndrome con 2 casos, el primero con DIOS completo y el segundo con DIOS incompleto. Además, se realizó una revisión del tema para generar sensibilización sobre el diagnóstico temprano y su manejo.

CASO 1

Paciente de 12 años, sexo femenino, raza mestiza, con diagnóstico de FQ desde los 2 años, colonizada por *Pseudomonas aeruginosa*, sin antecedente de íleo meco-

nial. Consultó por cuadro clínico de 15 días de evolución de fiebre, tos, disnea y ortopnea y durante la revisión por sistemas, la paciente relataba dolor abdominal ocasional y estreñimiento (deposiciones duras cada 2 días). Se hospitalizó para tratamiento de una exacerbación pulmonar con antibióticos (cefepima-amikacina), y en el Gram y cultivo de esputo se reportó *Pseudomonas aeruginosa* resistente a cefepima por lo que se modificó el esquema antibiótico (ciprofloxacina + amikacina). Se realizó una radiografía de tórax anteroposterior donde se identificaron bronquiectasias bilaterales y atelectasia del lóbulo medio (figura 1), observadas también en la tomografía de tórax de alta resolución (figura 2); la ecografía abdominal total fue reportada como normal y en la ecocardiografía se identificó hipertensión pulmonar leve. Durante la estancia hospitalaria persistieron el estreñimiento, distensión abdominal y dolor en epigastrio e hipogastrio, sin signos de irritación peritoneal ni vómitos. En la radiografía de abdomen se evidenció la presencia de niveles hidroaéreos y gas en recto (figura 3), lo cual confirmó el diagnóstico de DIOS.



Figura 1. Radiografía de tórax donde se evidencia atrapamiento de aire en forma bilateral, infiltrados de tipo intersticial bilateral, con atelectasia del lóbulo medio, además de múltiples bronquiectasias bilaterales e íleos pulmonares prominentes.

Se inició tratamiento con enemas rectales con solución salina más glicerina, polietilenglicol con electrolitos por vía oral y se suspendieron las enzimas digestivas (lipasa/amilasa/proteasa) sin presentar deposiciones, por lo cual se suspendió la vía oral y se dejó con sonda nasogástrica abierta y con remplazo de las pérdidas por la sonda. Se realizó radiografía de abdomen de control, donde se observó la persistencia de niveles hidroaéreos con abundante materia

fecal (figura 4). La paciente continuó con distensión abdominal y dolor a la palpación profunda en flanco y fosa ilíaca izquierda, y empezó a presentar vómitos biliosos. Se programó para desimpactación manual bajo anestesia general sin éxito; en la tomografía de abdomen se identificó dilatación de asas intestinales, principalmente en íleo y colon con niveles hidroaéreos y aire en ampolla rectal (figura 5 A y B). Por la persistencia de obstrucción intestinal acompañada de vómito fecaloide y pérdida progresiva de peso, se realizó laparotomía exploratoria donde se evidenció marcada distensión de asas de intestino delgado, impactación del contenido intestinal en íleon terminal (tapón mucoso), válvula ileocecal y ciego, y se realizó desimpactación manual.

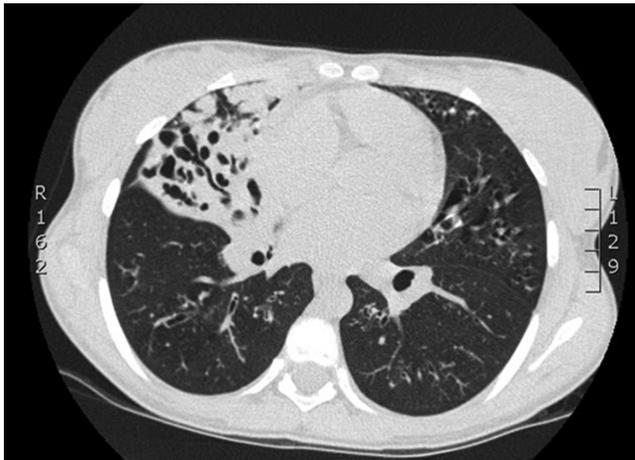


Figura 2. Tomografía de tórax de alta resolución, donde se evidencia atelectasia del lóbulo medio, con bronquiectasias cilíndricas y varicosas en su interior. En el parénquima pulmonar se evidencian bronquiectasias cilíndricas en forma bilateral.

Al día siguiente de la cirugía presentó un pico febril, se ordenó radiografía de tórax de control sin evidenciarse cambios y se inició piperacilina-tazobactam con buena evolución; también se inició nutrición parenteral total. 13 días después de la cirugía presentó nuevamente cuadro febril con aumento de los reactantes de fase aguda, por lo que se amplió el espectro antibiótico (vancomicina, meropenem y fluconazol). La paciente evolucionó tópidamente presentando nuevamente dolor abdominal, además de hipotensión, falla respiratoria, coagulación intravascular diseminada y falla orgánica multisistémica. La paciente no respondió a la terapia intensiva y falleció.

CASO 2

Paciente de 16 años, sexo masculino, raza mestiza, con diagnóstico de FQ desde los 4 años, sin antecedente de íleo meconial, no colonizado por *Pseudomonas aeruginosa*, con mala adherencia al tratamiento y con antecedente familiar

de 2 hermanos con FQ. Consultó por cuadro clínico de 2 semanas de evolución de aumento de tos con expectoración amarilla-verdosa, deposiciones diarreicas con grasa y moco, dolor torácico al toser y dolor abdominal difuso, intermitente e intenso, además de mialgias y artralgias generalizadas, sin fiebre y sin otra sintomatología.



Figura 3. Radiografía de abdomen en posición de pie, donde se evidenció niveles hidroaéreos y gas en recto.



Figura 4. Radiografía de abdomen en posición de pie, donde se evidenció niveles hidroaéreos con abundante materia fecal.

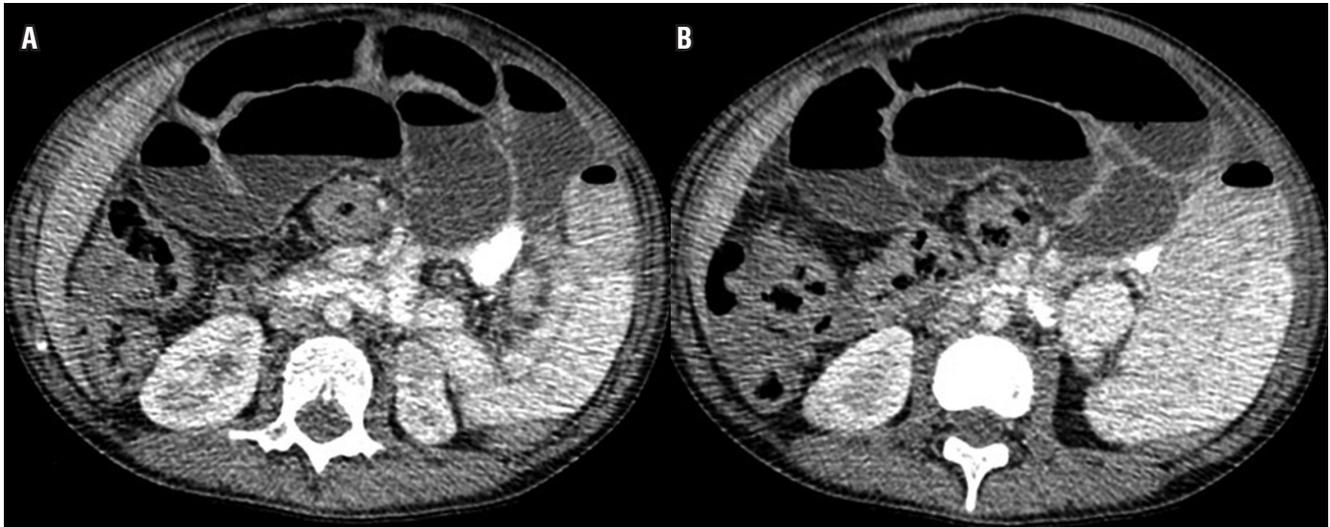


Figura 5 A y B. Tomografía de abdomen simple y contrastada, donde se evidenció dilatación de asas intestinales principalmente en ileon y colon con niveles hidroaéreos y aire en ampolla rectal.

Se hospitalizó para tratamiento de su exacerbación pulmonar y vigilancia del dolor abdominal. Durante la estancia hospitalaria presentó distensión e incremento del dolor abdominal, deshidratación leve, vómitos y ausencia de deposiciones por lo que se consideraron los diagnósticos de DIOS incompleto y apendicitis. Se solicitó una placa de abdomen vertical que reportó niveles hidroaéreos con gas en recto (figura 6) y una ecografía abdominal que informó la presencia de líquido libre en cavidad, confirmandose el primer diagnóstico. Se inició nutrición parenteral total por vía periférica, se suspendió la vía oral, se continuó con antibióticos, sonda nasogástrica abierta con remplazo de los líquidos perdidos y además se indicaron enemas rectales con solución salina al 0,9% más glicerina, ya que el paciente presentaba emesis; se inició polietilenglicol con electrolitos por vía oral cuando en la placa de abdomen vertical no se evidenciaron niveles hidroaéreos y desaparecieron los vómitos. Presentó muy buena evolución y continuó el polietilenglicol sin electrolitos en forma ambulatoria, además del tratamiento completo para el manejo de la FQ.

DEFINICIÓN

El reciente consenso del grupo de trabajo de FQ de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) se refiere a DIOS y MIE como la misma entidad y hace una clara distinción entre DIOS completo e incompleto.

El DIOS se define como un cuadro agudo de obstrucción intestinal que puede ser incompleto o completo (tabla 1). Este último se define como la obstrucción intestinal completa que se manifiesta por síntomas agudos como vómitos

biliosos y/o niveles hidroaéreos en intestino delgado observados en la radiografía de abdomen, con masa fecal a nivel ileocecal, además de dolor y/o distensión abdominal. El DIOS incompleto se define como el cuadro agudo de dolor abdominal y/o distensión y masa fecal a nivel ileocecal, pero sin signos de obstrucción intestinal completa.



Figura 6. Radiografía de abdomen vertical que reportó niveles hidroaéreos con gas en recto.

Tabla 1. Definición de DIOS en el paciente con FQ.

Definiciones de la ESPGHAN de DIOS en fibrosis quística
1. Obstrucción intestinal completa evidenciada por vómito bilioso y/o niveles hidroaéreos en intestino delgado en la radiografía de abdomen.
2. Masa fecal a nivel ileocecal.
3. Dolor y/o distensión abdominal.

DIOS completo: 1, 2 y 3

DIOS incompleto: 2 y 3, no cumple 1

La constipación fue definida como un cuadro de instauración gradual caracterizado por disminución en la frecuencia de los movimientos intestinales con aumento en la consistencia de heces en las últimas semanas o meses, dolor y/o distensión abdominal, con alivio de los síntomas con uso de laxantes (tabla 2).

Tabla 2. Definición de constipación en el paciente con FQ.

Definiciones de la ESPGHAN de constipación en fibrosis quística
1. Dolor y/o distensión abdominal.
2a. Reducción en la frecuencia de los movimientos intestinales en las últimas semanas o meses.
2b. Aumento en la consistencia de las heces en las últimas semanas o meses.
3. Alivio de los síntomas 1 y 2 con el uso de laxantes.

Constipación: 1 o 2a o 2b y 3

Al buscar elementos útiles para el diagnóstico de estas entidades, se propuso utilizar sistemas de puntuación como los de Barr (16) y Leech (17), validados para evaluar la gravedad de la impactación fecal en pacientes con constipación funcional; sin embargo, en un estudio realizado recientemente se encontró que estos puntajes tienen una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo bajos en pacientes con FQ y constipación (18), siendo además, variable el valor diagnóstico de la radiografía abdominal en constipación funcional (sensibilidad 60%-80% y especificidad 35%-90%) (15, 19).

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

El íleo meconial ocurre en el 13% al 17% de todos los pacientes con FQ (20, 21). Es difícil comparar los estudios sobre la incidencia y prevalencia de DIOS y constipación por las diferentes definiciones utilizadas. Si se toman como referente las últimas de la ESPGHAN, se encuentra una incidencia de DIOS en pacientes con FQ de 6,2/1000 pacientes año (15), porcentaje mayor que el reportado por Andersen y colaboradores, que utilizaron la misma defi-

nición y reportaron una incidencia de 2,5/1000 pacientes año en aquellos con FQ menores de 20 años (12). La diferencia entre las poblaciones de estos 2 estudios fue el mayor uso de enzimas pancreáticas, siendo superior en la cohorte de pacientes de 2001-2005 (15) que en la de 1976-1986 (12). Se registra una prevalencia de DIOS de entre 7% a 8% en niños con este diagnóstico (12, 14); en pacientes adultos se reporta una incidencia y prevalencia más alta: 23,3 episodios por 1000 pacientes año y prevalencia del 14% al 16% (4). Además, en un seguimiento a 5 años en población pediátrica con FQ, el 20% experimentó más de 1 episodio de DIOS durante este período de observación (15), lo cual muestra la importancia de la entidad y el gran subdiagnóstico que se presenta.

La frecuencia de constipación en FQ no es clara. Al utilizar la definición del consenso de 2010, las prevalencias encontradas en edad pediátrica varían del 26% al 47% (15, 18), y en adultos es del 42% (4).

FACTORES DE RIESGO PARA LA PRESENTACIÓN DEL DIOS

Genética

El íleo meconial (IM) está claramente influenciado por factores genéticos, demostrándose que la mutación delta F508 homocigótica está fuertemente asociada con esta complicación (22); sin embargo, genes modificadores no-CFTR también pueden influenciar la aparición del IM (22-24) aunque todavía no se ha descubierto una asociación sólida entre un gen modificador y el IM. Recientemente, se reportó una asociación entre una variante en el gen CLCA1 y el IM en pacientes europeos con FQ (25). Este gen y su homólogo en ratones, Clca3, codifican un canal cloro-calcio activado. Nuevos estudios han mostrado la importancia de CLCA1/Clca3 en la obstrucción intestinal en pacientes con FQ, relacionándose una baja expresión de Clca3 en ratones con FQ con muerte por obstrucción intestinal y una sobreexpresión de Clca3 en ratones con disminución de la enfermedad intestinal y mejoría en la supervivencia (26, 27). No se ha encontrado asociación entre constipación en pacientes con FQ y la gravedad de expresión del genotipo CFTR (18).

Entre DIOS y FQ se evidencia una asociación con los genotipos graves de CFTR. La ESPGHAN, en 2010, encontró que 82% de los pacientes con DIOS presentaban un genotipo grave y 3% uno leve (15), hallazgos que están en consonancia con otros estudios (22, 28). Esto podría indicar que la gravedad del daño en la secreción de cloro a nivel intestinal, como resultado de una mayor disfunción del CFTR, juega un papel importante en esta condición; sin embargo, esta relación no es absoluta, ya que pacientes

con genotipos leves pueden desarrollar DIOS (22). Los genes modificadores también parecieran influenciar la gravedad del fenotipo gastrointestinal de FQ (29, 30), aunque un estudio entre gemelos y hermanos en Estados Unidos no encontró diferencias significativas en la tasa de concordancia entre gemelos monocigotos y hermanos, indicando que los factores genéticos diferentes del genotipo CFTR no juegan un papel importante en DIOS (22). Esta discordancia entre los estudios hace pensar que se requieren más investigaciones al respecto.

Dieta

La relación entre insuficiencia pancreática, pobre control de la esteatorrea, constipación y DIOS no es clara (4). En general, se piensa que la constipación está relacionada con altas dosis de suplementos pancreáticos (31, 32); sin embargo, Baker y colaboradores no encontraron relación entre constipación y los suplementos pancreáticos. Además, Rosensteiny Langbaum (33) y Andersen y colaboradores (12) reportaron que la incidencia de DIOS no cambió después de la introducción de las enzimas pancreáticas en microesferas encapsuladas con cubierta entérica acidorresistente (34).

A pesar de la opinión general sobre la ingesta inadecuada de líquido y fibra como un factor etiológico de la constipación en FQ (14), los últimos estudios no han encontrado relación entre estos elementos (18, 35).

Baja suplencia enzimática

Dos factores que probablemente contribuyen al DIOS son la renuencia a seguir el esquema con base en enzimas, y el control inapropiado de la esteatorrea. La esteatorrea persistente expone a la porción distal del íleon a grasa no absorbida, induciendo la secreción de neurotensina; esta reduce la motilidad intestinal, que quizá origina en parte dicha obstrucción (36).

Relación con otras manifestaciones gastrointestinales de FQ

La relación entre el IM y la enfermedad hepática en FQ no es clara, algunos estudios reportan una alta frecuencia de IM en pacientes con FQ y enfermedad hepática (37-39), aunque otros no encontraron dicha relación (40-44).

La inflamación intestinal parece desempeñar un rol importante en el desarrollo de la obstrucción intestinal en pacientes con FQ, ya sea en forma directa o indirecta, debido al retraso del tiempo intestinal (4). Dicha inflamación se ha encontrado en biopsias de íleo de pacientes con IM y DIOS, especialmente en las células ganglionares mientéricas y en los miocitos (45).

En los pacientes con IM se ha encontrado una alta frecuencia de reflujo gastroesofágico (42%) (46), lo que se piensa pueda corresponder a un defecto en la motilidad gastrointestinal compartida por las 2 entidades (4).

Se ha reportado al menos 1 episodio de DIOS en el período postrasplante temprano en el paciente con FQ al que se le realizó dicho procedimiento, con una incidencia de 10% a 20% (47), por lo que el tratamiento profiláctico con laxantes podría ser útil en pacientes con FQ luego del trasplante pulmonar (4). Algunos factores predisponentes para el desarrollo de DIOS en este tipo de pacientes pueden ser las adhesiones por cirugías previas, el íleo posoperatorio adinámico transitorio y los efectos adversos por analgésicos (48).

DIAGNÓSTICO

En el estudio de ESPGHAN del 2010, se encontró una mayor frecuencia (44%) de pacientes con DIOS y el antecedente de íleo meconial neonatal (15), comparado con otros estudios que han reportado una frecuencia del 15% al 18% (28). Esta diferencia podría ser por el uso de una definición más estricta para DIOS en investigaciones recientes.

El diagnóstico de cada una de las patologías mencionadas es eminentemente clínico. La instauración del cuadro, los síntomas asociados y la respuesta al tratamiento serán claves para hacer uno u otro diagnóstico. Es importante resaltar que los pacientes con FQ que presenten un cuadro de dolor abdominal agudo y vómito deben ser evaluados inicialmente por un médico experto en FQ (48).

El DIOS se manifiesta por síntomas agudos y crónicos. Las características principales son dolor abdominal de tipo cólico (a menudo en el cuadrante inferior derecho o los cuadrantes inferiores del abdomen), tumoración palpable en el cuadrante inferior derecho y evacuaciones menos frecuentes; otras veces predominan la distensión abdominal y el vómito biliar o los signos de obstrucción intestinal real o inminente. Los enfermos suelen ser mayores de 5 años y a menudo mayores de 15. En la variedad más crónica de DIOS, los alimentos provocan dolor abdominal de tipo cólico; la anorexia se convierte en una medida para evitar el dolor. Las crisis dolorosas remiten durante varias semanas o meses pero vuelven acompañadas de una tumoración en el cuadrante inferior derecho y estreñimiento relativo (49).

En ambas variedades de DIOS, las placas simples de abdomen vertical muestran impactación fecal en el íleon terminal y ciego, con dilatación intestinal proximal con o sin niveles hidroaéreos (50).

La invaginación, la apendicitis y la obstrucción del intestino delgado por adherencias posoperatorias pueden simular los signos y síntomas de DIOS. Estas alternativas deben investigarse cuando no existen antecedentes, datos físicos

y signos radiográficos clásicos. La radiografía de abdomen no es útil en el diagnóstico de constipación, sin embargo sí es de utilidad para diferenciar un cuadro de constipación de un cuadro de DIOS en pacientes con FQ y dolor abdominal agudo (15, 18, 19).

La tomografía de abdomen es de cuestionable valor para distinguir entre las diferentes etiologías de dolor en el cuadrante inferior derecho en pacientes con FQ, por lo cual no está indicada para diagnóstico de DIOS (51, 52). El estudio del colon por enema con material hipertónico e hidrosoluble permite confirmar el diagnóstico y en ocasiones ayuda a expulsar el material espeso de la porción distal del íleon. A veces es difícil provocar un reflujo suficiente del medio de contraste en la porción proximal del intestino delgado dilatado. El dolor, la distensión abdominal y la disnea limitan el éxito del procedimiento (49-52).

TRATAMIENTO

La mayoría de episodios de DIOS y constipación pueden ser tratados conservadoramente con laxantes. La frecuencia de intervenciones quirúrgicas es baja, fluctuando entre el 0% al 11% (14, 15, 28). La finalidad del tratamiento de DIOS es aliviar sin cirugía la obstrucción distal del intestino delgado. Cuando la evolución de DIOS es crónica o no existen datos de obstrucción intestinal completa, un método alternativo es el lavado intestinal con una solución electrolítica equilibrada; este lavado proporciona un gran volumen de líquido isotónico, que fluye desde el estómago hasta la porción distal del intestino delgado para diluir el material incrustado y termina cuando el líquido que sale por vía rectal es casi transparente. Los niños mayores con FQ pueden consumir una cantidad suficiente de esta solución por vía oral; en los niños pequeños casi siempre se debe administrar por medio de una sonda nasogástrica (49).

Lillibridge y colaboradores fueron los primeros en describir el uso de N-acetilcisteína como profiláctico y terapéutico en esta entidad. Luego se utilizó la neostigmina intravenosa (IV) para DIOS refractario (51).

En casos muy raros, puede considerarse el uso de diatrizoato de meglumina (Gastrografin) (53), aunque esta intervención podría tener serias complicaciones, como el movimiento del fluido de la circulación al intestino. La colonoscopia también se ha sugerido como una modalidad diagnóstica y terapéutica. Shidrawi y colaboradores presentaron sus trabajos de DIOS manejados por vía colonoscópica e instilación directa de diatrizoato de meglumina (Gastrografin), mostrando mejoría clínica y radiológica en 14 de 16 pacientes; este producto es un medio de contraste radiológico para la representación del tracto gastrointestinal, es apto tanto para administración oral como para uso rectal; se aprovecha la elevada presión osmótica del medio

de contraste, que fluye después al intestino y desprende la materia fecal endurecida (52).

Para el tratamiento de la constipación, el polietilenglicol es la primera elección, puesto que es más efectivo y tiene menos efectos secundarios que la lactulosa (54); sin embargo, no hay reportes de ensayos clínicos en el manejo de DIOS (4). En pacientes con DIOS inminente o en aquellos con DIOS completo que no presenten vómito, los expertos recomiendan iniciar primero con polietilenglicol oral, con o sin enemas, acompañado de una adecuada hidratación. (4, 15). En pacientes con intolerancia a la vía oral, se pueden movilizar las masas fecales con enemas rectales hasta lograr la desimpactación. Se debe recurrir a la cirugía solo si el manejo conservador no es efectivo; sin embargo, con un manejo médico agresivo, la cirugía rara vez es requerida (4), como en el primer caso reportado. En los últimos años se han propuesto intervenciones adicionales que incluyen la colocación de un botón para irrigaciones intestinales a través de cecostomía o apendicectomía (51).

Debido a que la mayoría de los pacientes con DIOS tienen más de 1 episodio, puede considerarse la continuación del tratamiento profiláctico con laxantes (polietilenglicol) después del primer episodio de DIOS, aunque no hay evidencia que respalde esta propuesta. Así mismo, debe evitarse la deshidratación y la malabsorción de grasas para prevenir la recurrencia. Los pacientes candidatos a trasplante de pulmón deberán recibir preparación intestinal con polietilenglicol previo al acto quirúrgico y en el posoperatorio, e iniciar nutrición enteral, enzimas pancreáticas y polietilenglicol (4, 55). Como se puede ver, para el manejo de DIOS en pacientes con FQ son necesarias futuras investigaciones que sustenten estas propuestas bajo evidencia.

Agradecimientos

A la Fundación Mariana Pro Fibrosis Quística por su incansable trabajo con los pacientes y las familias con este diagnóstico, y a las familias de estos dos niños que lucharon y luchan incansablemente cada día por ellos.

REFERENCIAS

1. Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica. Guías de práctica clínica para niños con fibrosis quística. Primera edición. 2010.
2. Flume P, O'Sullivan B, Karen A, Robinson K, Goss C, Mogayzel P, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:957-69.
3. Schünemann H, Jaeschke R, Cook D, Bria W, El-Solh A, Emst A, et al. An Official ATS Statement: Grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS

- guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:605-14.
4. Van der Doef H, Kokke F, Van der Ent C, Houwen R. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: Meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13:265-70.
 5. Bali A, Stableforth D, Asquith P. Prolonged small-intestinal transit time in cystic fibrosis. *Br Med J.* 1983;287:1011-3.
 6. Escobar H, Perdomo M, Vasconez F, Camarero C, del Olmo M, Suárez L. Intestinal permeability to 51Cr-EDTA and oro-cecal transit time in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992;14:204-7.
 7. Sinaasappel M. Relationship between intestinal function and chloride secretion in patients with cystic fibrosis. *Neth J Med.* 1992;41:110-4.
 8. Mall M, Kreda S, Mengos A, Jensen T, Hirtz S, Seydewitz H, et al. The DeltaF508 mutation results in loss of CFTR function and mature protein in native human colon. *Gastroenterology.* 2004;126:32-41.
 9. Jaffé B, Graham W, Goldman L. Postinfancy intestinal obstruction in children with cystic fibrosis. *Arch Surg.* 1966;92:337-43.
 10. Park R, Grand R. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: A review. *Gastroenterology.* 1981;81:1143-61.
 11. Koletzko S, Stringer D, Cleghom G, Durie P. Lavage treatment of distal intestinal obstruction syndrome in children with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1989;83:727-33.
 12. Andersen H, Hjelt K, Waever E, Overgaard K. The age-related incidence of meconium ileus equivalent in a cystic fibrosis population: The impact of high-energy intake. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990;11:356-60.
 13. Millar-Jones L, Goodchild M. Cystic fibrosis, pancreatic sufficiency and distal intestinal obstruction syndrome: A report of four cases. *Acta Paediatr.* 1995;84:577-8.
 14. Rubinstein S, Moss R, Lewiston N. Constipation and meconium ileus equivalent in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1986;78:473-9.
 15. Houwen R, van der Doef H, Sermet I, Munck A, Hauser B, Walkowiak J, et al. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicenter study on the incidence, characteristics and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:38-42.
 16. Barr R, Levine M, Wilkinson R, Mulvihill D. Chronic and occult stool retention: A clinical tool for its evaluation in school-aged children. *Clin Pediatr (Phila).* 1979;18:676-9.
 17. Leech S, McHugh K, Sullivan P. Evaluation of a method of assessing fecal loading on plain abdominal radiographs in children. *Pediatr Radiol.* 1999;29:255-8.
 18. Van der Doef H, Kokke F, Beek F, Woestenenk J, Froeling S, Houwen R. Constipation in pediatric cystic fibrosis patients: An underestimated medical condition. *J Cyst Fibros.* 2010;9:59-63.
 19. Reuchlin-Vroklage L, Bierma-Zeinstra S, Benninga M, Berger M. Diagnostic value of abdominal radiography in constipated children: A systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:671-8.
 20. Kerem E, Corey M, Kerem B, Durie P, Tsui L, Levison H. Clinical and genetic comparisons of patients with cystic fibrosis, with or without meconium ileus. *J Pediatr.* 1989;114:767-73.
 21. Kappler M, Feilcke M, Schröter C, Kraxner A, Griese M. Long-term pulmonary outcome after meconium ileus in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44:1201-6.
 22. Blackman S, Deering-Brose R, McWilliams R, Naughton K, Coleman B, Lai T. Relative contribution of genetic and non-genetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis. *Gastroenterology.* 2006;131:1030-9.
 23. Zielenski J, Corey M, Rozmahel R, Markiewicz D, Aznarez I, Casals T. Detection of a cystic fibrosis modifier locus for meconium ileus on human chromosome 19q13. *Nat Genet.* 1999;22:128-9.
 24. Dorfman R, Li W, Sun L, Lin F, Wang Y, Sandford A, et al. Modifier gene study of meconium ileus in cystic fibrosis: Statistical considerations and gene mapping results. *Hum Genet.* 2009;126:763-78.
 25. Van der Doef H, Slieker M, Staab D, Alizadeh B, Seia M, Colombo C, et al. Association of the CLCA1 p.S357N variant with meconium ileus in European patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:347-9.
 26. Brouillard F, Bensalem N, Hinzpeter A, Tondelier D, Trudel S, Gruber A, et al. Blue native/SDS-PAGE analysis reveals reduced expression of the mCLCA3 protein in cystic fibrosis knock-out mice. *Mol Cell Proteomics.* 2005;4:1762-75.
 27. Young F, Newbigging S, Choi C, Keet M, Kent G, Rozmahel R. Amelioration of cystic fibrosis intestinal mucous disease in mice by restoration of mCLCA3. *Gastroenterology.* 2007;133:1928-37.
 28. Dray X, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Dusser D, Marteau P, Hubert D. Distal intestinal obstruction syndrome in adults with cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:498-503.
 29. Salvatore F, Scudiero O, Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: The role of modifier genes. *Am J Med Genet.* 2002;111:88-95.
 30. Slieker M, Sanders E, Rijkers G, Ruven H, van der Ent C. Disease modifying genes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2005;4 (Suppl 2):7-13.
 31. Littlewood J, Wolfe S, Conway S. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:35-49.
 32. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman H, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: A European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002;1:51-75.
 33. Rosenstein B, Langbaum T. Incidence of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1983;2:299-301.
 34. Baker S, Borowitz D, Duffy L, Fitzpatrick L, Gyamfi J, Baker R. Pancreatic enzyme therapy and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;146:189-93.
 35. Proesmans M, De Boeck K. Evaluation of dietary fiber intake in Belgian children with cystic fibrosis: Is there a link

- with gastrointestinal complaints? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35:610-4.
36. Wyllie R, Hyams J. *Gastroenterología Pediátrica: fisiopatología, diagnóstico, tratamiento.* 2.^a edición. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2001. p. 748-9.
 37. Colombo C, Battezzati P, Crosignani A, Morabito A, Constantini D, Padoan R. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology.* 2002;36:1374-82.
 38. Minicucci L, Lorini R, Giannattasio A, Colombo C, Lapichino L, Reali M, et al. Liver disease as risk factor for cystic fibrosis-related diabetes development. *Acta Paediatr.* 2007;96:736-9.
 39. Lamireau T, Monnereau S, Martin S, Marcotte J, Winnock M, Alvarez F. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: A longitudinal study. *J Hepatol.* 2004;41:920-5.
 40. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology.* 1998;27:166-74.
 41. Wilschanski M, Rivlin J, Cohen S, Augarten A, Blau H, Aviram M, et al. Clinical and genetic risk factors for cystic fibrosis-related liver disease. *Pediatrics.* 1999;103:52-7.
 42. Sliker M, Deckers-Kocken J, Uiterwaal C, van der Ent C, Houwen R. Risk factors for the development of cystic fibrosis related liver disease. *Hepatology.* 2003;38:775-6.
 43. Ling S, Wilkinson J, Hollman A, McColl J, Evans T, Paton J. The evolution of liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1999;81:129-32.
 44. Efrati O, Nir J, Fraser D, Cohen-Cymerknoh M, Shoseyov D, Vilozni D, et al. Meconium ileus in patients with cystic fibrosis is not a risk factor for clinical deterioration and survival: The Israeli Multicenter Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:173-8.
 45. Smith V, Schäppi M, Bisset W, Kiparissi F, Jaffe A, Milla P, et al. Lymphocytic leiomyositis and myenteric ganglionitis are intrinsic features of cystic fibrosis: Studies in distal intestinal obstruction syndrome and meconium ileus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:42-51.
 46. Van der Doef H, Arets H, Froeling S, Westers P, Houwen R, et al. Gastric acid inhibition for fat malabsorption or gastroesophageal reflux disease in cystic fibrosis: Longitudinal effect on bacterial colonization and pulmonary function. *J Pediatr.* 2009;155:629-33.
 47. Gilljam M, Chaparro C, Tullis E, Chan C, Keshavjee S, Hutcheon M. GI complications after lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2003;123:37-41.
 48. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2011;10(Suppl 2); S24-S28.
 49. Fields T, Michel S, Butler C, Kriss V, Albers S. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in older children and adults. *Am J Roentgenol.* 2006;187:1199-203.
 50. Chaudry G, Navarro O, Levine D, Oudjhane K. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in children. *Pediatr Radiol.* 2006;36:233-40.
 51. Winfield R, Beierle E. Pediatric surgical issue in meconium disease and cystic fibrosis. *Surg Clin North Am.* 2006;86:317-27.
 52. Haber H. Cystic fibrosis in children and young adults: Findings on routine abdominal sonography. *Am J Roentgenol.* 2007;189:89-99.
 53. Clifton I, Morton A, Ambrose N, Peckham D, Conway S. Treatment of resistant distal intestinal obstruction syndrome with a modified antegrade continence enema procedure. *J Cyst Fibros.* 2004;3:273-5.
 54. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson R. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;7:CD007570.
 55. Gilljam M, Chaparro C, Tullis E, Chan C, Keshavjee S, Hutcheon M. GI complications after lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2003;123:37-41.