



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**HIPERAMONEMIA COMO COMPLICACIÓN EN
PACIENTES CON SÍNDROME DE
INTESTINO CORTO**

**TRABAJO DE FIN DE CURSO
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
P R E S E N T A
DR. DANTE VLADIMIR BACARREZA NOGALES**

**TUTOR DE TESIS:
DR. JOSÉ ARTURO ORTEGA SALGADO
PROF. DE INVESTIGACIÓN**




MÉXICO, D.F.

2004

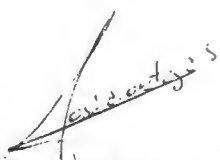
HIPERAMONEMIA COMO COMPLICACIÓN EN PACIENTES CON
SÍNDROME DE INTESTINO CORTO



DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MÁRQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JOSÉ ARTURO ORTEGA SALGADO
TUTOR DE TESIS

DEDICADA PARA:

ESA ENERGÍA NO VISIBLE, NO PALPABLE, PERO PERCEPTIBLE, QUE NOSOTROS LLAMAMOS DIOS.

MIS PADRES, ALFREDO Y ZINDA; POR DARMÉ LA VIDA, POR SU TIEMPO, POR SU GRAN APOYO EN TODO EN MOMENTO, A PESAR DE LA SEPARACIÓN FÍSICA. QUIENES CON SU EJEMPLO DE BONDAD, FORTALEZA Y VERDAD HAN HECHO DE MÍ LO QUE SOY.

MIS HERMANOS, IVRIS Y OMAR; QUIENES CON SUS PALABRAS DE HALIENTO ME MOTIVARON PARA SEGUIR ADELANTE

TANIA, ALONSO, SANDRA, CARLOS Y DINO, QUIENES SON MI FAMILIA EN MÉXICO, GRACIAS POR LOS GRANDES MOMENTOS COMPARTIDOS, Y POR TENDERME LA MANO.

AGRADECIMIENTOS

Al PROFESOR ARTURO ORTEGA SALGADO, al que como mi profesor y maestro, nos ha respaldado con su ejemplo tanto desde el punto de vista humano, como con su saber profesional, y así mismo por su amistad y consejos, y al que me siento incapaz de agradecer todo lo que he recibido, mi más sincero agradecimiento, respeto, admiración y afecto.

A mis amigos César, Amador, Mario, Elizabeth, Javier, Carmen, Abril y Lizette; quienes hicieron más agradable mi estadía.

A la Dra. Pilar Mata y al Dr. César Zevallos por su gran ayuda en los estudios estadísticos de esta tesis.

Sueña, busca, esfuérzate.....

INDICE

INTRODUCCIÓN	PAG 1
JUSTIFICACIÓN	PAG 1
OBJETIVO	PAG 1
MARCO TEORICO	PAG 1
Síndrome de Intestino Corto (SIC)	PAG 2
Barrera intestinal	PAG 2
Traslocación bacteriana (TB)	PAG 3
Importancia clínica de la TB	PAG 4
Adaptación intestinal	PAG 4
Nutrición parenteral (NPT)	PAG 5
Amonio en el SIC	PAG 6
Tratamiento de la hiperamonemia	PAG 7
MATERIAL Y METODOS	PAG 11
RESULTADOS	PAG 12
DISCUSIÓN	PAG 14
BIBLIOGRAFÍA	PAG 18

HIPERAMONEMIA COMO COMPLICACIÓN EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

INTRODUCCIÓN.

La hiperamonemia en el síndrome de intestino corto no ha sido reportada, y ésta probablemente se deba al producto del metabolismo proteico de las bacterias, que debido a la hipo motilidad intestinal que padecen estos pacientes permite la proliferación de bacterias intestinales.^{1,2}

En la Clínica de Pacientes con Pseudobstrucción Intestinal Crónica e Intestino Corto del Departamento de Cirugía General del Instituto Nacional de Pediatría se han tratado desde hace 7 años a 25 pacientes con Síndrome de Intestino Corto (SIC), hemos observado alteraciones en los niveles séricos de amonio en 18 pacientes, estas alteraciones en la mayoría de los casos, han ocurrido en asociación con un evento de infección, secundaria a proliferación bacteriana intestinal, probablemente también intervengan otras situaciones asociadas, las que trataremos de discernir.

JUSTIFICACIÓN.

Después de una revisión sistematizada de la literatura mundial, no encontramos reportes que mencionen de forma directa la elevación del amonio sérico en pacientes con Síndrome de Intestino Corto. Por las consecuencias deletéreas que tiene la elevación en forma crónica o repetida del amonio, consideramos importante estudiar los factores posiblemente asociados con ésta condición.

OBJETIVO.

Describir las causas o situaciones teóricamente relacionadas con la elevación del amonio en pacientes con Síndrome de Intestino Corto.

MARCO TEORICO.

El síndrome de intestino corto (SIC), se define como el conjunto de manifestaciones clínicas secundarias a malabsorción resultantes en la mayoría de las veces de la resección de una porción importante del intestino delgado.^{3,4,5} Una definición común de SIC es la necesidad de soporte con nutrición parenteral total (NPT) de 1 a 3 meses después de una resección importante de intestino delgado.⁶ El grado de malabsorción es variable y depende de la edad, la longitud y el segmento del intestino residual.⁶

Dentro de la edad pediátrica la mayoría de los pacientes presentan SIC en la etapa neonatal, siendo las causas más comunes las que requieren en un momento dado de una resección masiva intestinal como son la enterocolitis necrosante, atresia intestinal,

enfermedad de Hirschsprung, la gastrosquisis, el onfalocele y el vólvulo intestinal. También dentro de la etiología se encuentran enfermedades miopáticas intestinales así como el intestino corto congénito.⁷ En niños más grandes las causas posibles son la enfermedad de Crohn, trauma, accidentes vasculares intestinales o tumores abdominales. Se estima que mundialmente hay 2 a 3 casos por millón de habitantes, cada año y 50% corresponden a la edad pediátrica.^{3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12}

Ya que la mayoría de las veces el SIC es secundario a resección intestinal, es importante medir el segmento intestinal residual posterior a la resección, ya que un factor pronóstico es la longitud que queda. La medición se efectúa por el borde antimesentérico, desde el ángulo de Treitz hasta la válvula ileocecal; se puede clasificar a la resección intestinal en tres grupos de acuerdo a la longitud residual del intestino delgado. En **resecciones cortas** cuando queda un segmento intestinal mayor 100-150 cm. **resección extensa** en el que el segmento es de 40 a 99 cm. y **resecciones masivas** donde el segmento restante es menor a 40 cm.⁶

El síndrome de intestino corto se relaciona con varios eventos fisiopatológicos debidos a la reducción de la superficie de absorción por la pérdida de una porción importante de intestino, también a que algunos mecanismos contra reguladores hormonales son alterados^{13, 14, 15, 16, 17} provocando aumento en la secreción intestinal y cambios en la motilidad intestinal.

Se altera la absorción de ácidos grasos de cadena corta, vitamina B12, sales biliares y vitaminas liposolubles cuando hay ausencia del íleon y electrólitos como el Ca^{++} y el Mg^{++} .^{18, 19} El calcio aumenta su reabsorción a nivel colónico lo que favorece la formación de cálculos de oxalato a nivel renal,²⁰ cuando hay ausencia de válvula ileocecal la presencia de sales biliares en colón pueden dar lugar a diarrea secretora.

La malabsorción durante la nutrición enteral en el paciente con SIC, puede resultar en otras deficiencias de nutrientes, las más comunes son las deficiencias de las vitaminas A, D y E; la deficiencia de vitaminas hidrosolubles es menos probable que ocurra, la deficiencia de elementos como zinc y calcio responde a la terapia sustitutiva por vía oral. Siendo la deficiencia de magnesio la más difícil de tratar pues su administración enteral puede resultar en diarrea osmótica. La deficiencia de vitamina B12 puede requerir de su administración cada 30 a 90 días.²¹

Los niños menores de un año con síndrome de intestino corto cursan con dilatación intestinal, poca motilidad, sobrecrecimiento bacteriano, aumento de la permeabilidad epitelial para antígenos alimentarios, por lo que presentan reacciones alérgicas a cualquier proteína de la fórmula.²¹ Consecuentemente, el uso de una fórmula hipoalérgica durante el primer año de vida reduce el riesgo de daño alérgico en el intestino. Las fórmulas más comúnmente utilizadas son los hidrolizados de proteínas.

BARRERA INTESTINAL

La barrera intestinal esta formada por la mucosa intestinal y fundamentalmente por el epitelio y los elementos intraluminales que pueden dividirse en químicos, mecánicos y bacterianos. El epitelio intestinal está formado por células en empalizada de tipo cilíndrico,

de gran altura y de membrana celular gruesa, ricas en organelos que demuestran su importante actividad metabólica. Las sustancias químicas que intervienen en la función de barrera intestinal provienen de las distintas secreciones gastrointestinales como son el ácido gástrico, pepsinas, sales biliares, lactoferrina, lisozimas y enzimas pancreáticas, a las que se añade la inmunoglobulina A secretora (IgA_s). El moco y el movimiento peristáltico representan el componente mecánico. El moco intestinal formado por las glucoproteínas segregadas por las células caliciformes de la mucosa intestinal desempeña una función de protección de la mucosa, obstaculizando la adherencia de las bacterias y las toxinas al epitelio, con lo que se evita su penetración. El equilibrio de la flora bacteriana representa una importante resistencia a la colonización y sobrecrecimiento de otros gérmenes patógenos. Estas bacterias autóctonas fabrican sustancias antibacterianas llamadas colimicinas.²²

El 25% de la masa celular intestinal es tejido linfoide y entre el 70% y el 80% de las células secretoras de inmunoglobulinas se encuentran en el intestino. El sistema linfoide intestinal, que forma parte del llamado GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue), se compone de los linfocitos intraluminales, los linfocitos intraepiteliales, los linfocitos de la lámina propia, los folículos linfoides aislados, las placas de Peyer y los ganglios mesentéricos. La inmunoglobulina A secretora se fabrica exclusivamente en el intestino, al incorporarse en las placas de Peyer el componente secretor de la molécula emigra a otros órganos a desempeñar sus funciones. Las IgA_s son fundamentales en el bloqueo bacteriano, la neutralización de las toxinas y de los virus, dificultan la absorción de las macromoléculas y favorecen la digestión de las mismas, al aumentar el tiempo de exposición a las proteasas. Además de la IgA_s se fabrican otras inmunoglobulinas como las IgE, IgG e IgM.²²

TRANSLOCACIÓN BACTERIANA.

La barrera intestinal tiene por función la de interponerse entre el medio interno y el material fecal, impidiendo la entrada en la sangre de microorganismos, toxinas y agentes antigénicos. Esta función de barrera física puede ser alterada, como sucede en las enfermedades que cursan con disminución de la peristalsis intestinal que favorece sobrecrecimiento bacteriano y translocación bacteriana.²²

Por translocación bacteriana (TB) se entiende el paso de microorganismos viables y no viables y sus productos, como las endotoxinas, a través de la barrera intestinal, anatómicamente intacta. Puede tratarse de un mecanismo fisiológico de estímulo al sistema inmunitario que en determinadas condiciones puede ser superado e iniciar procesos inflamatorios.²²

Múltiples causas pueden alterar los mecanismos morfológicos y funcionales de protección de la barrera intestinal y favorecer la TB. La anomalía de la mucosa intestinal puede permitir el paso de gérmenes a través del epitelio, para llegar a los ganglios linfáticos y, posteriormente, al sistema sanguíneo. Para que esto ocurra, se requiere de la alteración estructural de la mucosa, la alteración de la flora bacteriana intestinal por sobrecrecimiento bacteriano provocado por contaminación o mal uso de antimicrobianos y el compromiso de la capacidad inmune del paciente.²²

IMPORTANCIA CLINICA DE LA TRANSLOCACIÓN BACTERIANA

La existencia de la TB es actualmente aceptada e incluso se amplía este interesante mecanismo a otros órganos, como el pulmón, pero su relevancia clínica en el fracaso multiorgánico (FMO) está sometida a intenso y estimulante debate.²²

Aproximadamente el 10% de los pacientes hospitalizados padecen infecciones nosocomiales, fundamentalmente, infecciones urinarias, pulmonares y quirúrgicas. Los gérmenes más frecuentemente aislados son *E. coli*, estafilococo, enterococo y *Pseudomonas*, representando en algunas series las bacterias entéricas gram - negativas más del 75 % de los gérmenes responsables, por lo que es frecuente, en el caso de no encontrar relación exógena de adquisición, recurrir al mecanismo de TB para su justificación.²²

La imposibilidad de realizar en la clínica estudios histológicos de los distintos órganos a fin de demostrar la presencia de bacterias marcadas, obliga a que la evidencia de la importancia clínica de la TB esté fundamentada en modelos experimentales o en hechos indirectos o anecdóticos.²²

ADAPTACIÓN INTESTINAL.

El proceso de adaptación postresección masiva intestinal consiste en aumento del calibre intestinal e hipertrofia de las capas circular y longitudinal, estos cambios aún no están bien definidos.^{2, 23} Se han propuesto diversos mediadores que intervienen en el proceso de adaptación postresección, mencionándose a los nutrientes intraluminales, secreciones gastrointestinales y factores humorales.²⁴ Los factores intraluminales que potencialmente colaboran en el proceso de adaptación incluyen a la glutamina (se presume que provee suministros al enterocito), poliaminas (espermina y espermidina), factor de crecimiento epidérmico (FCE), péptidos trefoil. Otros factores intraluminales son los ácidos grasos de cadena corta producidos por la fermentación bacteriana de la fibra incluida en la dieta. Se encuentran aumentadas varias hormonas intestinales como el péptido YY, la sustancia P, Colecistoquinina, el péptido similar al Glucagón, neurotensina, hormona de crecimiento, factores de crecimiento análogos a la insulina (FCAI). Además se ha reportado que la estimulación enteral favorece la liberación de hormonas enterotrópicas como la gastrina, colecistoquinina y neurotensina.⁷

Los cambios en la adaptación intestinal son más pronunciados en las resecciones proximales que en las distales y ocurren dentro del primer mes posterior a la cirugía hay aumento en el contenido proteínico del DNA; alargamiento de las vellosidades y aumento de la profundidad de las criptas, estos cambios son resultado del incremento de factores estimuladores que aumentan la mitosis de las células de las criptas.⁶

Los cambios celulares incluyen la apoptosis del epitelio celular, cada célula es capaz de producir aproximadamente 60 a 120 células hijas esto quiere decir que el recambio celular produce una disminución de los enterocitos maduros en las vellosidades.²⁵ En estudios

experimentales se ha encontrado que la proliferación de los enterocitos ocurre tan temprano como en las primeras 12 horas posteriores a la resección.^{25, 26, 27}

El incremento de la absorción de sodio y agua es un componente importante en la adaptación; la activación de transportadores de Na^+ /sustrato, bomba de protones, y canales de transporte pasivo de Na^+ facilitan la absorción de sodio y consecuentemente de agua y cloruro.²⁸ Además de las alteraciones en la morfología, hay alteraciones en la funcionalidad de la mucosa, como la disminución de las enzimas en el borde de cepillo. El íleo parece adaptarse mejor que el yeyuno sobre todo por su capacidad para la absorción de sales biliares, ácidos grasos y vitamina B12.²⁹

Existen tres fases en la adaptación intestinal, la primera es aquella que se conoce como inicial o posoperatoria y se extiende hasta los 2 meses, se caracteriza por diarrea, vómitos, pérdida de peso, fisura y excoriaciones anales, además de estomatitis. La segunda fase se conoce como de adaptación del intestino y se extiende hasta los 2 años, en este periodo aparecen los mecanismos compensadores y se desarrolla del 90 al 95% de la adaptación intestinal. En la tercera fase o de equilibrio, que sucede a los 2 años de la cirugía podemos encontrar estabilidad metabólica y nutricional.³⁰

NUTRICIÓN PARENTERAL (NPT).

Si la resección es extensa y la adaptación es insuficiente, se debe emplear NPT, este tipo de apoyo nutricional tiene implicaciones clínicas, como son los episodios recurrentes de infección sistémica o del acceso vascular con el consecuente incremento de procesos sépticos, cirrosis e incremento en la morbilidad y mortalidad. La etiología del incremento de la sepsis es incierta, pero se cree que existe una disfunción linfocitaria que puede ocurrir en la ictericia obstructiva. Muchos investigadores documentaron una declinación en la función linfocitaria durante episodios de ictericia obstructiva.³¹ Las etiologías potenciales que se mencionan en este aspecto se refieren a traslocación bacteriana con la consecuente septicemia, deficiencias enzimáticas, alteración del transporte en la membrana canalicular e inicio tardío de la estimulación enteral. El uso de antibióticos para prevenir esta condición se dirige a la reducción del número de bacterias intraluminales o endotoxinas, y de esta forma reducir o prevenir la traslocación bacteriana.³²

Pacientes con SIC quienes requieren de NPT por tiempos prolongados, tienen una mayor frecuencia de complicaciones hepáticas. La disfunción hepática ocurre en el 67% de los niños con SIC quienes reciben NPT en promedio de 16.5 semanas, comparado con un 30% de niños con intestino normal que reciben NPT con un promedio de duración de 6.5 semanas.³³ La principal disfunción hepática es la colestasis, que se ha reportado en el 65% de los pacientes lactantes con SIC, que dependen de NPT.³⁴

Los factores de riesgo que predisponen a complicaciones hepáticas en los pacientes que reciben NPT son la prematurez, y el bajo peso, duración prolongada de la alimentación parenteral, sepsis, ayuno, oclusión intestinal e intestino corto.^{35, 36, 37}

AMONIO EN EL SIC.

El amonio es el producto final del metabolismo de las proteínas, a nivel intestinal es producido por las bacterias intestinales. En condiciones normales el amonio es eliminado por el hígado, convirtiéndolo en urea. El nivel sanguíneo varía de acuerdo con la edad siendo de 64– 107 $\mu\text{mol/L}$ en el neonato, en menores de 2 semanas 56-92 $\mu\text{mol/L}$, niños 21-50 $\mu\text{mol/L}$ y en los adultos de 9-33 $\mu\text{mol/L}$.³⁸

EDAD	$\mu\text{g/dL}$	mmol/L
Recién nacido	90 - 150	64 – 107
0 – 2 sem	79 - 129	56 – 92
> 1 mes	29 - 70	21 – 50
adulto	15 - 45	11 – 32

TOMADO DEL MANUAL DE PEDIATRIA. PROCEDIMIENTOS MÉDICO QUIRÚRGICOS. McGraw –Hill Interamericana p 678

La hiperamonemia es consecuencia de un grupo heterogéneo de desordenes, que se caracterizan por niveles sanguíneos incrementados de amonio, que dan como resultado alteraciones ácido-base, alteraciones en el neurodesarrollo cuando esta elevación es en forma crónica o intermitente, y falla hepática con la consecuente encefalopatía.³⁸

Las manifestaciones clínicas en el neonato son: 1) **neurológicas**, como letargia, coma, hipotonía y convulsiones, 2) **gastrointestinales**, vómitos persistentes con o sin deshidratación, hiporexia, hepatomegalia, y 3) **otras** como hiperventilación e hipotermia.³⁸

En los niños generalmente se presentan en estados catabólicos o infecciosos y sus manifestaciones neurológicas van de letargia a coma, ataxia aguda e hiperactividad, las gastrointestinales son vómitos persistentes con o sin deshidratación y hepatomegalia.³⁹

De acuerdo a su etiología la hiperamonemia puede dividirse en primaria y secundaria, dentro de la primarias se encuentran los defectos enzimáticos del ciclo de la urea (N-Ac-glutamato sintasa <NAGS>, Carbamil fosfato sintasa (CPS), Ornitil transcarbamilasa (OCT), Argininsuccinato sintetasa <AS>, Argininsuccinato liasa <AL> y Arginasa, y los defectos de transporte de los intermediarios del ciclo de la urea: lisinuria con intolerancia a proteínas y el síndrome de hiperornitinemia-homocitrulinuria-hiperamonemia (HHA), y dentro de la hiperamonemias secundarias tenemos a las acidemias orgánicas y otros trastornos hepáticos de origen no determinado como el síndrome de Reye, derivaciones hepáticas, hiperamonemia transitoria del prematuro o recién nacido. Otras causas como el tratamiento con valproato, suministro insuficiente de arginina, y la insuficiencia hepática producida por infección o intoxicación todas estas pueden causar hiperamonemias graves e incluso de carácter letal.⁴⁰

El amonio libre resulta de la desaminación de aminoácidos, pirimidinas y purinas, de la desaminación de la glutamina, la asparagina y sus alfa-cetoanálogos, y en cierta medida de la acción sobre la urea de ciertas bacterias intestinales que contienen ureasa. El

amonio en altas concentraciones es incompatible con la vida. Por lo tanto, el amoniaco debe estar unido en el organismo o ser excretado.⁴¹

El destino del amonio en el organismo es triple: 1) se introduce en el ciclo de la ornitina para formar urea, 2) se fija al ácido glutámico para formar glutamina, y 3) participa en la síntesis de estructuras nitrogenadas, como los anillos pirimídicos y purínicos.⁴²

Una de las funciones del parénquima hepático es la destoxificación del amonio, esta función es muy efectiva en el hígado normal, pero cuando este se encuentra lesionado de manera importante, no hay en la célula hepática las enzimas necesarias para hacer la conversión a urea, o hay paso del amonio de la sangre del territorio esplácnico a la circulación sistémica, en ambos casos puede haber cantidades excesivas de amonio el cual es un tóxico del sistema nervioso central.⁴³

TRATAMIENTO DE LA HIPERAMONEMIA.

Los objetivos de la terapia son las de realizar un control sintomático, no curativo, se incluye la restricción de proteínas, tanto exógenas como endógenas, conversión de nitrógeno a componentes excretables (diferentes a la urea), mediante la utilización de benzoato de sodio (que se conjuga con la glicina y se excreta como ácido hipúrico, excretándose así un mol de nitrógeno por cada mol de benzoato administrado),⁴⁰ penicilato de sodio (que se conjuga con glutamina y excreta como penicilato-glutamina), y la diálisis peritoneal.³⁹

El manejo es de soporte, realizado por un grupo interdisciplinario constituido por pediatras, neurólogos, nutricionistas y genetistas.³⁹

El pronóstico es pobre, la mortalidad sucede en el 100% de los pacientes que no reciben tratamiento, existe una correlación directa entre la hiperamonemia y la morbilidad (retardo mental, atrofia cortical), el pronóstico es bueno si se da tratamiento desde el nacimiento.³⁹

Respecto al **Benzoato de sodio** la dosis habitual para su utilización mantenida es de 200-300 mg/kg/día, pudiéndose administrar, en situaciones agudas, hasta 500-700 mg/kg/día. Los principales efectos secundarios son náuseas, vómitos e irritabilidad. El fenilbutirato se combina con la glutamina formando fenilacetilglutamina, consiguiéndose la eliminación de 2 moles de nitrógeno por cada mol de fenilbutirato. La dosis puede oscilar de 200 a 600 mg/kg/día, dependiendo de si se utiliza en combinación con el benzoato o sólo. La excreción de hipurato y fenilacetilglutamina aumenta la pérdida urinaria de potasio pudiendo conducir a una hipopotasemia y alcalosis metabólica.⁴⁰

La administración de **Camitina** por vía intravenosa a dosis de 200 mg/kg/día ha demostrado eficacia en la eliminación de los productos tóxicos en forma de acilcamitinas, tanto en las acidemias orgánicas, como en los trastornos de la beta-oxidación, tanto como en las fases agudas de la descompensación de los trastornos del ciclo de la úrea.⁴⁰

La **Lactulosa** es un azúcar semisintético, disacárido formado por galactosa y fructosa, prácticamente no absorbible por la mucosa intestinal y tampoco metabolizado por el organismo, ya que éste carece de enzimas que puedan degradarlo. Pasa sin cambios al colon, donde las bacterias sacarolíticas de la flora colónica (predominantemente

Lactobacillus acidophilus y *L. bifidus*) los desdoblan y transforman en ácidos orgánicos de bajo peso molecular, la acidificación (por formación de ácidos orgánicos como ácido láctico y pequeñas cantidades de ácido fórmico y ácido acético) del contenido colónico producida ocasiona 1) incremento de la osmolaridad del contenido colónico, que da lugar a 1) un gradiente entre el pH del líquido extracelular y del lumen intestinal, que inhibe la absorción de amoníaco (NH_3) presente en el colon, hacia el torrente sanguíneo y provoca salida de NH_3 presente en el torrente sanguíneo, hacia el colon, y 2) transformación del NH_3 , en la luz del intestino grueso a ión amonio (NH_4) no absorbible, el cual es atrapado en el colon y subsecuentemente excretado en las heces. Adicionalmente, **el predominio de la flora lactobacilar mantiene baja la flora proteolítica, con lo cual disminuye la producción de amoníaco**. Así la lactulosa reduce significativamente los niveles de amoníaco de la sangre y mejora importantemente la función cerebral. La dosis que se recomienda es en menores de 1 año de 5 ml, en niños de 1 a 5 años de 10 ml, y en niños de 6 a 12 años de 20 ml, administrados en una sola toma o dividida en dos tomas, por la mañana y por la noche. La dosis ponderal es de 0.2 a 0.4 g/kg/día equivalente a 0.3 a 0.6 ml/kg/día.⁴⁴

La **Rifaximina** es un antibiótico sintético derivado de la rifamicina, que posee actividad bactericida contra diversas bacterias gram positivas, gram negativas, aerobias y anaerobias. La absorción de rifaximina en el tracto gastrointestinal, cuando se administra por vía enteral, es despreciable, por lo que su actividad antibiótica queda concentrada al lumen intestinal, y se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de la hiperamonemia secundaria a insuficiencia hepática.⁴⁵

La **Glutamina** es un aminoácido esencial condicionado, el más abundante y utilizado por el organismo. Los mayores depósitos están localizados en el hígado y el músculo esquelético. Es el sustrato preferido de las células del intestino delgado y de otras células de gran proliferación como los reticulocitos, macrófagos, linfocitos, fibroblastos y células tumorales. Participa en múltiples e importantes vías metabólicas; es precursor de la síntesis de aminoácidos y nucleótidos, atrapador de ión amonio en hígado, precursor en la aminogénesis renal, sustrato en la neoglucogénesis, etc.²²

El intestino abastece sus necesidades de glutamina a través de la dieta en un 85%, su absorción se realiza a través del polo apical por un mecanismo activo "bomba de sodio" dependiente. Los depósitos citoplasmáticos de glutamina en el enterocito son muy escasos, debido a la alta concentración de la enzima glutaminasa que la transforma en glutamato y amonio. De lo expuesto se deduce la importancia teórica de la administración enteral de glutamina para el correcto funcionamiento intestinal. La glutamina no es soluble y por tanto no se puede administrar por vía parenteral. Actualmente se ha introducido con éxito la administración parenteral de glutamina en forma de dipéptido (N-L-alanil-L-glutamina). Una vez introducido en el organismo se produce una rápida hidrólisis del dipéptido y la producción equimolar de sus componentes glutamina y alanita.²²

La falta de administración de glutamina en la dieta se relaciona con atrofia intestinal, alteración de la permeabilidad, disminución de la IgA_s y de la cantidad de leucocitos. La administración de glutamina revierte estas alteraciones, sobre todo si se administra enteralmente, y mejora los patrones nutricionales, por lo que teóricamente el aporte de glutamina es primordial en la prevención de la TB.²²

El suplemento de glutamina esta indicado en síndrome del intestino corto, síndrome de malabsorción, enfermedad de Crohn, enteritis inducida por radiación o quimioterapia, nutrición parenteral estándar, inmunodeficiencias, quemados, traumas múltiples, choque séptico, y trasplante de médula ósea.²²

La Glutamina es el combustible principal para el enterocito y es necesario para el mantenimiento de la estructura del intestino tanto en estado normal como en estado de estrés. Diversos estudios realizados en animales de experimentación han mostrado que un suplemento de glutamina previene la atrofia de las vellosidades del intestino y la traslocación bacteriana, condiciones estas asociadas con la nutrición parenteral.⁴⁶

Teóricamente, en pacientes con síndrome de intestino corto, la administración de glutamina, junto con una dieta adecuada, mejora la absorción de nitrógeno, carbohidratos, agua y sodio, por lo que también ofrecería un mayor efecto en la reducción de la diarrea.⁴⁶

Los estudios realizados en humanos ofrecieron, no obstante resultados diferentes y contradictorios. No se hallaron cambios significativos en las células inmunes intestinales ni resultados concluyentes en pacientes con intestino corto. Diversos autores como Cardona Pera concluyen que la indicación de la glutamina para evitar la traslocación bacteriana debería reservarse para enfermos críticos, aunque no esta clara la significación clínica de esta mejora de la permeabilidad intestinal.⁴⁶

La **Arginina** produce un estímulo trófico sobre el timo incrementando la producción de los linfocitos T tanto helper como natural killer y se absorbe desde el intestino mediante transporte activo sustrato específico y dependiente de sodio. La arginina tiene un potente efecto secretagogo en glándulas endocrinas y neuroendocrinas (aumenta la secreción de Insulina, glucagón, polipeptidos pancreáticos, somatostatina, catecolaminas, hormona del crecimiento, prolactina, factor-1 de crecimiento análogo a la insulina (FCAI). Otras acciones en las que la arginina esta implicada son: síntesis proteica, activación de los nucleótidos, síntesis de poliamidas (componentes de bajo peso molecular requeridos para el crecimiento celular y la diferenciación), síntesis de la urea y generación de ATP. El uso de dietas enriquecidas en arginina ha permitido observar una menor estancia hospitalaria y menores complicaciones infecciosas, así como una mejor curación de las heridas, relacionándose con un incremento de la respuesta mitogénica de los linfocitos en estos pacientes. Es claro que el manejo nutricional debe ser dirigido al mantenimiento de los mecanismos normales de defensa y a la integridad de la mucosa y basados en la evidencia, la arginina debe considerarse en el óptimo manejo nutricional de pacientes hospitalizados con enfermedades graves.⁴⁷

La arginina es un aminoácido no esencial, porque es sintetizado en el ciclo de la urea. Por ello, todos los pacientes con déficit enzimáticos del ciclo de la urea, excepto el déficit de arginasa, necesitan un suplemento de arginina para mantener niveles plasmáticos entre 50 y 150 mmol/L. Concentraciones adecuadas de arginina son utilizadas para producir ornitina, la cual se combina con el carbamilo fosfato produciendo citrulina, argininosuccinato y, luego, arginina. En los defectos mitocondriales (CPS y OCT) las necesidades de arginina son alrededor de 100 a 150 mg/kg/día, y la arginina puede ser sustituida por la citrulina, a dosis similares, la cual consigue la eliminación suplementaria de un nitrógeno procedente del aspartato además de la producción de arginina. Los pacientes con defectos

citoplasmáticos, Citrulinemia <AS> y aciduria argininosuccinica <AL> precisan más cantidad de arginina (400-700 mg/kg/día) por la pérdida urinaria importante de ornitina incorporada a la citrulina y arginosuccinico.⁴⁸

La arginina se puede utilizar como coadyuvante en el tratamiento de la hiperamonemia, la arginina se une al amonio (producto del metabolismo bacteriano) en el hígado, eliminándolo en el ciclo de la urea, en este ciclo actúan varias coenzimas como la vitamina B6 (piridoxima) y el zinc.⁴⁸

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se trata de un estudio longitudinal, retrospectivo, retrolectivo, observacional y descriptivo. Se incluyó en el estudio a pacientes con el diagnóstico de Síndrome de Intestino Corto (SIC), que contaran con determinación de niveles séricos de amonio; en seguimiento en la Clínica de Pacientes con Pseudoobstrucción Intestinal Crónica e Intestino Corto del Departamento de Cirugía General del Instituto Nacional de Pediatría, durante el periodo del año 1997 al año 2004.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con el diagnóstico de Síndrome de Intestino Corto, de ambos sexos, en edad pediátrica que contaran con determinación de niveles séricos de amonio por encima de los intervalos normales de referencia. Los criterios de exclusión fueron que a los mismos no se les hubiese realizado determinación de niveles séricos de amonio y no se midiera la longitud del segmento residual de intestino.

Se desarrollo en Clínica de Pacientes con Pseudoobstrucción Intestinal Crónica e Intestino Corto del Departamento de Cirugía General del Instituto Nacional de Pediatría, institución de tercer nivel dependiente de la Secretaria de Salud (SSA). Se revisó el registro de pacientes llevados en Clínica de Pacientes con Pseudoobstrucción Intestinal Crónica e Intestino Corto del Departamento de Cirugía General del Instituto Nacional de Pediatría, con un total de 25 pacientes, seleccionando entre estos pacientes a los que tenían determinación de niveles séricos de amonio , que fueron 19 pacientes, El 32% fue en mujeres (n= 6) y 68% hombres (n=13).

El proceso de investigación incluyó la revisión del registro de la Clínica de Pacientes con Pseudoobstrucción Intestinal Crónica e Intestino Corto del Departamento de Cirugía General del Instituto Nacional de Pediatría, seleccionando a los que tienen el diagnóstico de Síndrome de Intestino Corto. Se revisaron los expedientes de cada uno de estos pacientes, seleccionando a los pacientes que desarrollaron hiperamonemia, a los cuales se les investigó longitud del segmento de intestino residual, días de nutrición parenteral, número de descontaminaciones intestinales, número de eventos de sepsis, fungemias, septicemias, hemocultivos positivos para *E. Coli*, *P. Aureginosa*, *K. pneumoniae*, cándida, y urocultivos para los mismos gérmenes, número de infecciones, niveles de amonio y de albúmina.

Se utilizó la hoja de cálculo electrónica SPSS versión 10 para la organización y análisis de los datos además de STATA versión 7 para Windows.

RESULTADOS.

La clasificación de acuerdo a la longitud de intestino residual resultaron 7 casos con resección corta (100-150cm) con un promedio de longitud de 123.5cm, resección extensa (40 – 99 cm.) en 7 casos con un promedio de longitud residual de 61cm y de resección masiva (< 40cm) en 4 casos con promedio de longitud residual 28.7cm.

De estos tres grupos de pacientes encontramos que a menor longitud de intestino residual el promedio de los niveles de amonio fueron mayores.

Longitud residual	Rango de niveles de amonio	Promedio de niveles de amonio
Corta	59 – 196 mmol/L	134 mmol/L
Extensa	81 – 209 mmol/L	174 mmol/L
Masiva	178 - 201 mmol/L	191 mmol/L

Los pacientes que desarrollaron hiperamonemia fueron 18 de 25 casos de SIC, desconocemos los niveles en 6 pacientes y uno tuvo niveles normales.

El promedio en los niveles de amonio de pacientes con colestasis (n=13) fue de 174 mmol/L con rango de 81-228 mmol/L y DE, 40y en los pacientes sin colestasis (n=5) fue de 147.8 mmol/L con un rango de 59 a 196 mmol/L DE 65. y el caso que no desarrollo colestasis tampoco desarrollo hiperamonemia.

La principal disfunción hepática es la colestasis, que se ha reportado en el 65% de los pacientes lactantes con SIC, que dependen de NPT.³⁴ En nuestros pacientes que desarrollaron hiperamonemia (18 casos), encontramos 15 (83 %) lactantes de de los cuales 10 desarrollaron colestasis (66.7%) que no presenta diferencia con lo reportado.

Todos los pacientes con una longitud menor a 100cm de intestino residual desarrollaron colestasis (n = 11) y los niveles de amonio en promedio fue de 181 mmol/L (DE 37) y los que tuvieron un intestino residual mayor a 100cm (n=6) con colestasis presentaron en promedio niveles de amonio de 138 mmol/L (DE 55) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los promedios de niveles de amonio en los grupos de pacientes de acuerdo con el tamaño de intestino residual mayor o menor a 100 p=0.10.

Cuando se compararon los niveles séricos de albúmina por abajo de 3 mg/dl y el fallecimiento, se agregó 0.5 a todas las celdas de la tabla de contingencia debido a que una de ellas (vivos sin niveles de albúmina menor a 3 mg/dl) su valor fue 0, de acuerdo con los criterios de Feinstein para la Razón de momios incalculable⁸³, la razón de momios con este método fue de 27 con una p = 0.02 obtenida por la Prueba exacta de Fisher. Lo que quiere decir que aquellos pacientes que tuvieron albúmina de 3mg/dl o menos tienen 27 veces más riesgo de morir que aquellos pacientes con albúmina mayor de 3mg/dl.

Además de compararon los pacientes con intestino residual menor a 100cm de longitud y el evento de colestasis, En el grupo con longitud menor a 100 la colestasis se relacionó 41 veces más que con aquellos con intestino residual mayor o igual a 100cm. p exacta de Fisher de 0.0063.

En el análisis multivariado utilizando regresión lineal múltiple, la variable que se relacionó significativamente con los niveles de: amonio fue longitud de intestino residual, (p = 0.009) y se encontró un coeficiente de correlación de -0.73 y una p> 0.0086 con una R-cuadrada de 0.52 y una R-cuadrada ajustada de 0.34. El resto de las variables (número de eventos de colestasis, número de urocultivos positivos, número de hemocultivos positivos, número de descontaminaciones, número de procesos infecciosos en general, días de nutrición

parenteral, y niveles de albúmina) fueron removidos del modelo por tener valores de p mayores a 0.30. Lo que expresa que a mayor longitud de intestino residual menores niveles de amonio, o a menor longitud de intestino residual mayores los niveles de amonio, controlando el efecto del resto de las variables mencionadas.

Al realizar el análisis de correlación de Pearson encontramos las siguientes asociaciones:

- 1) Que a menor longitud intestinal se requieren mayor número de descontaminaciones intestinales, con un índice de Pearson de -0.61
- 2) Cuanto mayor número de descontaminaciones intestinales menor número de eventos de colestasis, con un índice de Pearson de -0.43
- 3) Cuantas más descontaminaciones intestinales se le realice al paciente, cursara con menos eventos de sepsis, con un índice de Pearson de -0.38
- 4) A menor longitud intestinal mayor número de eventos de colestasis, con un índice de Pearson de 0.57
- 5) A mayor número de hemocultivos positivos para Klebsiella, los niveles séricos de albúmina son menores, con un índice de Pearson de 0.76 .

DISCUSIÓN.

En los pacientes pediátricos, con incremento marcado de los niveles séricos de amonio debe considerarse un proceso infeccioso causado por bacterias que descomponen la urea. En los pacientes con SIC el aumento del calibre intestinal incrementa la superficie absorción y hay un aumento de la permeabilidad, esto puede dar como resultado una peristalsis inadecuada, la que da lugar a malabsorción, estasis del contenido intraluminal, sobrecrecimiento bacteriano y traslocación bacteriana lo que aumenta el riesgo de sepsis.
1, 2, 24

Existe el reporte de tres casos de niños que cursan con un proceso séptico e incremento en los niveles séricos de amonio. Los gérmenes aislados fueron especies de corinebacterias, *Escherichia coli*, *Enterococcus fecalis*, enterococos, especies de coliformes, *Pseudomonas aureginosa*, *Clostridium difficile*, en el primer caso con el diagnóstico de enfermedad de Hirschsprung y absceso subdiafragmático. En el segundo caso con hidronefrosis congénita y pionefrosis se aisló *Proteus mirabilis*. El último paciente que presentaba duplicación renal y ureteroceles obstructivos, y que cursó con pielonefritis tuvo hemocultivos positivos para *Staphylococcus aureus*.⁴⁹

En las autopsias no se demostró lesión hepática que justificara el incremento de los niveles séricos de amonio, lo cual puede justificarse por la producción de amonio por parte de bacterias que descomponen la urea, resultando en un incremento tanto de la producción como de la absorción de amonio.⁴⁹

El no contar con determinación de niveles séricos de Zinc nos dificulta documentar su deficiencia en el paciente con SIC. Las consecuencias clínicas de su deficiencia varían con el grado de déficit. En las formas leves se observa oligospermia, pérdida de peso e hiperamonemia. La deficiencia moderada resulta en fallo de medro, hipogonadismo, dermatitis, hiporexia, letargia y disminución de la respuesta inmune. En la deficiencia severa se manifiesta por dermatitis, alopecia, pérdida de peso, diarrea, desórdenes neuropsiquiátricos, infecciones recurrentes y puede suceder la muerte.⁵⁰

En nuestro estudio encontramos que a menor longitud de intestino residual es mayor el número de complicaciones que se presentan, entre estas podemos mencionar bacteremias y sepsis relacionadas con la presencia de catéter venoso central, infección por hongos, neumonías.

Coincidimos con la literatura respecto a que la hipomotilidad intestinal, con la que cursan los pacientes con SIC, favorece la proliferación bacteriana y el aumento de la permeabilidad intestinal permite el fenómeno de traslocación bacteriana. Dentro de las bacterias que proliferan consideramos aquellas que desdoblan urea, lo cual podría ser uno de los factores que condicionan hiperamonemia en este grupo de pacientes.

Hemos visto que nuestros pacientes cursan con elevación de los niveles séricos de amonio por encima de los intervalos de referencia con mayor frecuencia durante un proceso infeccioso.

La colestasis es la mayor complicación que ocurre frecuentemente en niños con SIC y provoca la mayor morbi-mortalidad en este grupo de pacientes, la causa exacta de esta

condición es desconocida y la etiología es multifactorial.⁵¹ La colestasis progresiva puede llevar a medidas terapéuticas extremas que incluyen el trasplante intestinal y hepático.⁵

La sepsis es una complicación común en el paciente pediátrico al que se le administra NPT, y puede causar colestasis, estasis biliar lo que puede incrementar los porcentajes de sepsis. En un estudio que incluyó neonatos operados, la sepsis se observó en el 56% de los pacientes con colestasis asociada a NPT, comparado con el 13% de aquellos que tuvieron niveles normales de bilirrubina.⁵²

La sepsis se ha reportado como causa de colestasis en pacientes con bacteremias resultado de la traslocación bacteriana.^{53, 54}

Las infecciones por gram negativos en especial por E. coli fueron asociadas con hiperbilirrubinemia e ictericia, la ictericia se resolvió y las enzimas hepáticas regresaron a lo normal después de que fueron tratados con antibioticoterapia sistémica.^{55, 56, 57}

Los mecanismos por los cuales la sepsis induce colestasis son desconocidos, probablemente se deba a los efectos tóxicos de las endotoxinas o lipopolisacáridos sobre el sistema hepatobiliar. Las endotoxinas son liberadas de la pared bacteriana de las gram negativas durante las infecciones sistémicas, o pueden ser traslocadas del intestino a la circulación portal por la unión a sitios específicos de la membrana intestinal posterior a la liberación de dichas endotoxinas por las bacterias intestinales.⁵⁸

La cantidad de endotoxinas que llegan al hígado puede superar la capacidad de las células de Kupffer para detoxificarlas, esto permite que sean dichas endotoxinas ingresadas al hepatocito, causando un daño hepatocelular directo, dichas endotoxinas pueden causar colestasis por inhibición de la ATPasa de la bomba de Na⁺/K⁺ del parénquima hepático, y estimular citocinas hepatotóxicas como son el factor de necrosis tumoral, la IL-1 y la IL-6, las cuales son mediadores hepatotóxicos.^{59, 60, 61, 62, 63}

Debido a que existe una fuerte correlación entre la colestasis y la sepsis medidas de control deben ser tomadas para prevenir las infecciones en los pacientes con SIC, un cuidado meticuloso de los catéteres un manejo aséptico de la NPT, y un tratamiento oportuno y agresivo de las infecciones deberán de disminuir los efectos de la sepsis en el parénquima hepático, así como la descontaminación intestinal periódica para prevenir el sobrecrecimiento bacteriano y la traslocación bacteriana.

En nuestro estudio, se encontró una relación directa entre los niveles séricos de amonio y la longitud del intestino residual. Lo que indicaría la participación y regulación del amonio por parte del enterocito; cuyo número total se encuentra disminuido en los pacientes con SIC.

Estudios recientes han demostrado que el tracto gastrointestinal metaboliza activamente el sustrato circulante.^{64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73}

El metabolismo de la glutamina por los entorocitos es un aspecto integral del papel que desempeña el intestino como regulador del metabolismo del nitrógeno, en estados normales y catabólicos.^{66, 69, 70}

La glutamina es un aminoácido neutral no esencial, que puede ser sintetizado por casi todos los tejidos del organismo. Es glucogénica y, a diferencia de la mayoría de los aminoácidos, tiene dos porciones amino, un grupo alfa-amino y un grupo amido. Esta característica tiene importancia como transportador y acarreador de amonio de la periferia a los órganos viscerales.^{66, 71, 72, 73, 74}

Hay dos enzimas principales que regulan el metabolismo de la glutamina.^{75, 76} La enzima glutaminasa cataliza la hidrólisis de la glutamina a glutamato y amonio. Mientras que la glutamina sintetasa cataliza la síntesis de glutamina a partir de glutamato y amonio. La mayoría de los tejidos tienen ambas enzimas pero usualmente una de las dos es más activa.

La glutaminasa dependiente de fosfato es más abundante en células del yeyuno por ejemplo es 30 veces mayor que en el músculo esquelético.⁷⁰

El tracto gastrointestinal utiliza la glutamina como combustible respiratorio y desecha la mayoría del nitrógeno de la glutamina como amonio, alanina y citrulina.^{71, 72, 73, 77}

El intestino está bien diseñado para metabolizar la glutamina debido a que el amonio producido cuando se degrada la glutamina por la glutaminasa mitocondrial se difunde libremente hacia la circulación portal y es extraído por el hígado antes de llegar a la circulación sistémica. Una liberación similar de amonio por otros órganos pudiera tener efectos sistémicos indeseables. El amonio portal removido por el hígado es utilizado predominantemente para la ureagénesis o la síntesis de glutamina. La citrulina es utilizada en parte por los riñones para la biosíntesis de arginina.⁷⁸

Estudios en animales indican un papel activo del intestino para convertir el nitrógeno ingerido especialmente la glutamina, glutamato y aspartato a alanina y aspartato hacia alanina y amonio, y un papel activo para el hígado extraer todo menos los aminoácidos de cadena ramificada, y mantener una concentración plasmática de aminoácidos estable.⁸⁰

El consumo intestinal de glutamina no cambia durante la acidosis metabólica aguda ni crónica, pero la liberación intestinal de alanina disminuye y aumenta la producción de amonio. En todos los estados fisiológicos y fisiopatológicos el tracto gastrointestinal desempeña un papel importante en el metabolismo de la glutamina. El intestino puede metabolizar glutamina disponiendo inofensivamente del amonio generado a través del sistema porta y oxidando simultáneamente el esqueleto de carbonos para generar energía.⁸⁰

La maquinaria enzimática necesaria para metabolizar la glutamina y glutamato circulante o luminal en el epitelio intestinal no sólo provee energía a los enterocitos sino que también puede prevenir la llegada excesiva de glutamato a la circulación sistémica donde pudiera tener efectos tóxicos. Debido a esta relación anatómica y funcional con el hígado puede permitirse el intestino procesar nitrógeno y glutamina en su forma muy particular. A diferencia de otros tejidos donde la mayoría capta y transporta amonio a través de un transportador de carbono, el intestino puede liberar inocuamente este compuesto potencialmente tóxico hacia la circulación porta con mecanismo que captan el amonio en el hígado asegurando su conversión a urea y nuevamente a glutamina.⁸⁰

No encontramos correlación entre los niveles sèricos elevados de amonio y el uso de NPT y los días de su administración. La hiperamonemia observada con frecuencia al usar preparados antiguos hidrolizados de proteínas, se presenta en la actualidad con rareza, ya que se ha aumentado la concentración de arginina y se ha disminuido la de glicina.⁸¹

Encontramos que la hipoalbuminemia moderada y severa es un factor de riesgo para que suceda la muerte en pacientes con síndrome de intestino corto e hiperamonemia.

Enfermedades intestinales pueden alterar la síntesis de albúmina. La desnutrición causada por enfermedades gastrointestinales pueden causar daño hepático y disminuir la producción de albúmina. Trastornos inflamatorios que involucren el intestino pueden alterar la síntesis de albúmina en vez de los reactantes de fase aguda. La hipoalbuminemia ocurre principalmente con sobrecrecimiento bacteriano en el intestino, esto se debe a una disminución en el transporte de aminoácidos a través de la pared intestinal y en la desaminación de aminoácidos por las bacterias lo que lleva a una producción excesiva de amonio.⁸²

BIBLIOGRAFÍA.

1. Thompson JS, Quigley EM, Adrian TE: Smooth muscle adaptation after intestinal transection and resection. *Dig Dis Sci* 41:1760-1767, 1996.
2. Hann WR, Osborne JW, Sharp JG: Compensation by the residual intestine after intestinal resection in the rat. II. Influence of postoperative time interval. *Gastroenterology* 72:701-705, 1977
3. Georgeson KE, Breaux CW: Outcome and intestinal adaptation short-bowel syndrome. *J Pediatric Surg* 27:344-350, 1992
4. Vanderhoof JA, Langnas AN: Short-Bowel Syndrome in Children and Adults. *Gastroenterology* 113:1767-1778, 1997.
5. Galea MH, Holliday Hm, Carachi L, et al: Short Bowel Syndrome: A collective review, *J Pediatric Surg* 27:592-596, 1992.
6. Sigalet DL: Short Bowel Syndrome in Infants and Children: An overview. *Seminars in Pediatric Surgery* 10 No 2: 49-55, 2001.
7. Goulet O, Ruummele F, Lacaiklle F, et al: Irreversible intestinal failure. *J Pediatr Gastr And Nutr*: 38 25-269, 2004.
8. Bueno J, Ohwada S, Kocoshis S, et al: Factors Impacting survival with intestine failure referred for intestinal transplantation. *J Pediatric Surg* 34:27-33. 1999
9. Beath SV, Brook Ga, Kelly DA, et al: Demand for pediatric small bowel transplantation in United Kingdom. *Transplant Proc* 30:2531-2532, 1998
10. Grant D: Intestinal Transplantation: 1997 report of the international registry. *Intestinal Transplantational registry. Transplantation* 67:1061-1064, 1999.
11. Caniano DA, Satr J, Ginn-Pease ME: Extensive short bowel in neonates: Outcome in the 1980s. *Surgery* 105:124-199 1989.
12. Goulet OJ, Revillon Y, Jan D, et al: Neonatal Short Bowel syndrome. *J Pediatric* 119:18-23, 1991
13. Dowlig RH, Booth CC: Structural and function changes following small intestinal resection in the rat. *Clin Sci* 32:139-149. 1967.
14. Wolvekamp MCJ, Heineman E, Taylor RG, et al: Towards understanding the process of intestinal adaptation. *Dig Dis* 14:59-72, 1996.
15. Sigalet DL, Lees GM, Aherne FX, et al: The physiology of adaptation to small bowel resection in the pig. *J Pediatric Surg* 25:650-657, 1997.
16. O'Brien DP, Nelson L, Huang FS, et al: Intestinal Adaptation: Structure, Function and Regulation: *Seminars in Pediatric Surgery* 10 (2): 56-64, 2001.
17. Hyman PE, Everett SL, Harada T: Gastric acid hypersecretion in short bowel syndrome in infants: Association with extent of resection and enteral feeding. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 5:191-197, 1986.
18. Buxton B: Small bowel resection and gastric hypersecretion. *Gut* 15:229-239. 1976.
19. Valman HB: Growth and fat absorption after resection of ileum in childhood. *J Pediatr* 88: 41-45, 1976.
20. Jeppeson PB, Mortensen PB: Significance of a preserved colon for parenteral energy requirements in patients receiving home parenteral nutrition. *Scand J Gastroenterol* 33:1175-1175-1779, 1998.
21. Vanderhoof JA, Young RJ: Seminar in Pediatrics Surgery. Enteral Nutrition in Short Bowel Syndrome: 10 (2) 65-71, 2001.
22. Valenzuela F, Pérez L, Vallejo L: Traslocación bacteriana. <http://mebres.lycos.fr/trinche/TRANBACT.htm>.

23. Thompson JS, Quigley EM, Adrian TE: Factors affecting outcome following proximal distal intestinal resection in the dog: An examination of the relative roles of mucosal adaptation, motility, luminal factors, and enteric peptides. *Dig Dis Sci* 44:63-74, 1999.
24. O'Brien DP, Nelson L, Huang FS, et al; Intestinal Adaptation: Structure, Function and Regulation: *Seminars in Pediatric Surgery* 10 (2): 55-64, 2001.
25. Helmrath MA, Erwin CR, Shin CE, et al: Enterocyte apoptosis is increased following small bowel resection. *J Gastrointest surg* 2:44-49, 1998.
26. Williamson RC: Intestinal adaptation. Structural, functional and cytokinetic changes. *N Engl J Med* 298:1393-1402, 1978.
27. Williamson RC: Intestinal adaptation. Mechanisms of control. *N Engl J Med* 298:144-1450, 1978.
28. Falcone RA Jr, Shin CE, Stern LE, et al: Differential expression of ileal Na⁺ H⁺ exchangers isoforms after enterectomy. *J Surg Res* 57:22-27, 1994.
29. Topstad D, Martin G, Sigalet DL: Systematic GLP-2 levels do not limit adaptation following distal intestinal resection. *J Pediatr Surg* (in press)
30. Rodríguez Mj, García-Sancho T. Opciones terapéuticas en el paciente con intestino corto. *Nutr Hosp*. 5;1998:207-209.
31. Thompson RL, Ranjbar S, Rowlands BJ: T-lymphocyte transformation in experimental obstructive jaundice: The role of serum suppressive factors. *World J Surg* 17:783, 1993.
32. Capron J, Herve M, Gineston J, et al: Metronidazole in prevention of cholestasis associated with total parenteral nutrition. *Lancet* 1:446, 1983.
33. Suita S, Ikeda K, Nagasaki A, et al. Follow-up studies of children treated with a long-term intravenous nutrition (IVN) during the neonatal period. *J Pediatr Surg* 1982; 17:37-42.
34. Suita S, Ikeda K, Yamanouchi T, Pagano M, Nakaura M M, Complications in neonates with short bowel syndrome and long-term parenteral nutrition. *J Parenteral Enteral Nutr* 1999;23:S106-109.
35. Chan S, McCowen KC, Bistrain BR, et al. Incidence, prognosis, and etiology of end-stage liver diseases in patients receiving home total parenteral nutrition. *Surgery* 1999; 126:28-34.
36. Cavicchi M, Beau P, Cren P, Degott C, Messing B, Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 2000;132:525-532.
37. Ito Y, Shils ME, Liver dysfunction associated with long-term total parenteral nutrition in patients with massive bowel resection. *J Parenteral Enteral Nutr* 1991;15:271-6.
38. Talaska F. A manual of laboratory & diagnostic test. 5 ed. Lippincott, New York 1996, 347-348
39. Pediatric Database (PEDBASE): Hyperammonemia, www.icondata.com
40. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo. Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los trastornos del ciclo de la urea. www.ae3com.org/guias/ciclourea.htm
41. Best y Taylor. BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRACTICA MÉDICA. 10ma. EDICIÓN. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires – Argentina. 1992. pp.160
42. Pérez R, Patología molecular subcelular y celular. 1ra. Edición. Editorial Fournier. México D.F. 1975. pp.186.

43. Rojas NE. Patología del Aparato Digestivo. Correa. TEXTO DE PATOLOGIA. 2DA. EDICION. EDITORIAL LA PRENSA MEDICA MEXICANA. MEXICO DF. 1980. PP. 656.
44. DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS. EDICON 48. 1266. 2002.
45. DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS. EDICIÓN 48. 945. 2002.
46. Glutamina en nutrición parenteral.
<http://www.geocites.com/jfmarinpozo/glutamina.html>
47. Blesa AL: La barrera mucosa intestinal. www.cirugest.com/revisiones/Cir12-07/12-07-01-htm
48. Arginine. www.springboard4health.com/notebook/proteins_arginine.html
49. McEwan P, Simpson D, Kirk JM, et al: Hyperammonemia in Septicemic Patients. <http://adc.bmjournals.com/cgi/content/full/84/6/12>
50. Laboratorio de neurobiología. Mecanismo molecular de la toxicidad del amonio.
51. Teitelbaum DH, Tracy AA: Seminar in Pediatrics Surgery. Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis:10 (2) 72-80, 2001.
52. Ginn.Pease ME, Pantalod D, King DR, TPN-associated hyperbilirrubinemia: a common problem in newborn surgical patients. *J Pediatr Surg* 1985;20:436-9.
53. Pierro A, van Saene HKF, Donnell SC, et al. Microbial traslocation in neonatos and infants receiving long-term parenteral nutrition. *Arch Sur* 1996;131:176-9.
54. Beau P, Barrioz T, Ingrand P, Total Parenteral Nutrition-related cholestatic hapatopathy, is it an infectious disease? *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:63-67.
55. Ginn.Pease ME, Pantalod D, King DR, TPN-associated hyperbilirrubinemia: a common problem in newborn surgical patients. *J Pediatr Surg* 1985;20:436-9.
56. Pierro A, van Saene HKF, Donnell SC, et al. Microbial traslocation in neonatos and infants receiving long-term parenteral nutrition. *Arch Sur* 1996;131:176-9.
57. Framson TR, Hierzholzer WJ, LaBrecque DR. Frequency and characteristics of hyperbilirrubinemia asociaterd with bacteremia. *Rev Infect Dis.* 1985;7:1-9.
58. Gonnella PA, Helton WS, Robinson M, Wilmore DW, O-side Chain of Escherichica coli endotoxin 0111:B4 is transported across the intestinal epithelium in the rat: evidence of increased transport during parenteral nutrition. *Eur J Cell Biol* 1992;59:224-7.
59. Notan JP. The role of endotoxin in liver injury. *Gastroenterology* 1975;69:1346-56.
60. Utili R, Abernathy CO, Zimmerman HJ, Cholestatic effects of Escherichia coli endotoxin on the isolated perfused rat liver. *Gastroenterology*:1976;70:248-53.
61. Utili R, Abernathy CO, Zimmerman HJ, Inhibition of Na⁺,K⁺.adenosinphosphate by endotoxin: a possible mechanism for endotoxin induced cholestasis. *J iNfect Dis*; 1977;136:583-7.
62. Fouin-Fortunet H, Le Quernec L, Erlinger S, Lerebours E, Colin R. Hepatic alterations during total parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease: a possible consequence of lithocholate toxicity. *Gastroenterology* 1982;82:932-7.
63. Sakisaca S, Hoga H, Sasatomi K, Mimura Y, Kawaguchi T, Tanikawa K. Biliary secretion of endotoxin and poathogenesis of primary biliary cirrosis. *Yale J Biol Med* 1997;70:403-8.
64. Hanson PJ, Parson DS: Glutamine and glucose as fuels for the fed, fasted, and acidotic rat small intestine. *J Physiol (Lond)* 268:13, 1977.

65. Hanson PJ, Parson DS: Metabolism and transport of glutamine and glucose in vascularly perfused small intestine of the rat. *Biochem J* 166: 509, 1977
66. Souba WW: Glutamine metabolism in catabolic states: Role of the intestinal tract. Thesis, Harvard School of Public Health, Department of Nutritional Biochemistry, June 1984.
67. Souba WW, Kapadia CR, Smith RJ, et al: Glucocorticoids alter amino acid metabolism in visceral organs. *Surg Forum* 34:74, 1983
68. Souba WW, Scott TE, Wilmore DW: Gastrointestinal regulation of parenterally administered nutrients. *Surg Forum* 35:176, 1984
69. Souba WW, Smith RJ, Wilmore DW: Effect of glucocorticoids on glutamine metabolism in visceral organs. *Metabolism* 34:450, 1985
70. Souba WW, Wilmore DW: Postoperative alteration of arteriovenous exchange of amino acids across the gastrointestinal tract. *Surgery* 94:342, 1983
71. Windmueller HG: Glutamine utilization by the small intestine. *Adv Enzymol* 53:2002, 1982
72. Windmuller HG, Speath AE: Intestinal metabolism of glutamine and glutamate from the lumen as compared to glutamine from the blood. *Arch Biochem Biophys* 171:662, 1975
73. Windmuller HG, Speath AE: Respiratory fuels and nitrogen metabolism in vivo in small intestine of fed rats. *J Biol Chem* 255:107, 1980
74. Windmuller HG, Speath AE: Intestinal metabolism of glutamine and glutamate from the lumen as compared to glutamine from the blood. *Arch Biochem Biophys* 171:662, 1975
75. Curtios NP, Shapiro RA, Haser WG, Encimes of renal glutamine metabolism. IN *glutamine Metabolism in Mammalian Tissues*. Häusinger D, Sies H (eds). Springer-Verlag, Berlin, 1984, p 16
76. Mester A: enzymology of glutamine. IN *glutamine Metabolism, Enzymology and Regulation*, Palacios R, Mora J (eds). Academic Press, New York, 1980, p1
77. Windmueller HG, Enterohepatic aspects of glutamine metabolism. IN *glutamine. Metabolism, Enzymology, and Regulation*, Palacios R, Mora J (eds). Academic Press, New York, 1980, p 235
78. Feing P: Amino acid metabolism in man. *An Rev Biochem* 44:933, 1975
79. Phromppethcharat V, Jackson A, Das PD, et al: Ammonia partitioning between glutamine and urea: interorgan participation in metabolic acidosis. *Kidney int* 20:598, 1981
80. Souba WW, Smith RJ, Wilmore DW: Glutamine Metabolism by Intestinal Tract. *J Of Parent ad Ent Nut* 9: 611,1985
81. Alimentación parenteral. Bases metabólicas y técnicas. Antonio Sitges Serra. Edit. Salvat. Barcelona España. P 209. 1986
82. Doweiko JP, Nempleggi DJ: The role of albumin in Human Physiology and Pathophysiology, Part III: Albumin and Disease States. *J of Paren and Ent Nut*: 15 (4) 476-483
83. Feinstein AR, Chapter 20 Statistical Communication of Cross-Sectional Evidence. *The Incalculable Odds Ratio*. 1985. ed 1a, WB Saunders Company Philadelphia. pp 433.